

Optimierung Poloxamer 407-basierter Mehrkomponentensysteme mit Ibuprofen als Arzneistoff zur kutanen Anwendung

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Stefanie Schmid
aus Braunschweig

1. Referentin: Professorin Dr. Christel Müller-Goymann
2. Referent: Professor Dr. Rolf Daniels
eingereicht am: 07.03.2016
mündliche Prüfung (Disputation) am: 15.06.2016

Druckjahr 2016

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch die Mentorin der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

Schmid, S; Hoffmann, C; Müller-Goymann, CC (2013): Unter die Haut: Wie kommen topische NSAR im schmerzenden Gewebe an? Dtsch Apoth Ztg 153 (35), S. 52–56.

Schmid, S; Müller-Goymann, CC (2012): Topische Schmerztherapie - Auf die Galenik kommt es an! / Topical NSAIDs - On the importance of the vehicle. [Erratum (2013) in: Aktuelle Derm 39 (1-2), S. 18]. Aktuelle Derm 38 (12), S. 499–504.

Tagungsbeiträge

Schmid, S; Müller-Goymann, CC (2014): Soft matter characteristics of topical poloxamer 407-based formulations - the influence of temperature and ibuprofen content (Poster). 18. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Berlin.

Schmid, S; Müller-Goymann, CC (2013): Permeation behavior of the NSAID ibuprofen from different poloxamer 407-based formulations through isolated human stratum corneum (Poster und Kurzvortrag). 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Mainz.

Lusiana; Schmid, S; Müller-Goymann, CC (2012): Optimization of poloxamer 407-based vehicles for topical use: variation in ingredient composition and equilibration temperature (Poster). 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul.

Schmid, S; Lusiana; Müller-Goymann, CC (2012): Ibuprofen solubility in poloxamer 407-based drug delivery systems for dermal application and their physical stability (Poster). 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul.

Schmid, S; Lusiana; Müller-Goymann, CC (2012): Topische Schmerztherapie - Poloxamerbasierte Mehrkomponentensysteme mit Ibuprofen als Arzneistoff (Vortrag). 16. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Berlin.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Christel Müller-Goymann am Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig angefertigt.

Frau Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

danke ich für die Zuweisung des interessanten Themas und für die herzliche und motivierende Betreuung, wodurch mir meine Zeit am Institut stets in guter Erinnerung bleiben wird.

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Lusiana, die mich voller Hilfsbereitschaft in die Thematik der Poloxamer-basierten Zubereitungen eingearbeitet hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Beteiligung zahlreicher Kolleginnen und Kollegen. Daher danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Technologie, die mich in fachlicher, experimenteller und persönlicher Hinsicht unterstützt haben und ein angenehmes, kollegiales Arbeitsumfeld geschaffen haben.

Manuela Handt danke ich für die DSC-Messungen und Carmen Gröchtebauer für die tatkräftige Unterstützung am Rheometer. Vielen Dank auch an Holger Kubiak und Sven Pape für die große Unterstützung bei Entwurf und Bau der Apparatur zur Temperaturmessung, sowie an Kirsten Nebelung für die Herstellung der Gefrierbruchreplika und an Katharina Dahl für die TEM-Aufnahmen.

Der Hermes Arzneimittel GmbH gilt mein herzlicher Dank für die umfassende und motivierende Unterstützung.

Außerdem danke ich der GAKO direkt GmbH für die freundliche Überlassung von Materialien und Dr. med. Robert Schmidt für die Bereitstellung der Hautspenden.

Von Herzen dankbar bin ich meiner Familie, die mich stets unterstützt und mir immer wieder Kraft und Durchhaltevermögen gibt, sowie Christian, der auf einzigartige Weise für mich da ist.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Topische Applikation und Permeation von Arzneistoffen durch die menschliche Haut	3
2.1.1 Therapieprinzipien bei topischer Applikation von Arzneistoffen	3
2.1.2 Anforderungen an topisch anwendbare Formulierungen	4
2.1.3 Die menschliche Haut	5
2.1.4 Aufbau und Funktion des Stratum corneums	7
2.1.5 Permeationswege durch das Stratum corneum	8
2.1.6 Physikochemische Grundlagen der Arzneistoffpermeation	10
2.1.7 Permeationsförderung	12
2.1.8 In vitro Untersuchung der Arzneistoffpermeation	15
2.1.9 Thermische Analyse von Stratum corneum mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie	15
2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika	17
2.2.1 Einteilung und Pharmakologie von nichtsteroidalen Antirheumatika	17
2.2.2 Ibuprofen	21
2.2.3 Indikationen und Stellenwert topischer NSAR	22
2.2.4 Galenik NSAR-haltiger Topika	24
2.3 Entwicklung, Charakterisierung und Optimierung poloxamerbasierter Mehrkomponentensysteme zur topischen Anwendung	28
2.3.1 Entwicklung poloxamerbasierter Topika am Institut	28
2.3.2 Poloxamere	30
2.3.2.1 Physikochemische Eigenschaften von Poloxamer 407	30
2.3.2.2 Assoziationsverhalten amphiphiler Substanzen	31
2.3.2.3 Thermogelieverhalten wässriger Poloxamer-Systeme	32
3 Material und Methoden	34
3.1 Material	34
3.2 Methoden	34
3.2.1 Zusammensetzung und Nomenklatur der Systeme	34
3.2.2 Herstellung der Formulierungen	35
3.2.3 Makroskopische Charakterisierung	36
3.2.4 Polarisationsmikroskopie	36

3.2.5	Transmissionselektronenmikroskopie nach Gefrierbruchreplikation	37
3.2.5.1	Gefrierbruchreplikation schockgefrorener Proben	37
3.2.5.2	Transmissionselektronenmikroskopie	37
3.2.6	Stabilitätsuntersuchungen der wirkstofffreien Systeme	37
3.2.7	Bestimmung der IBU-Löslichkeit und Stabilitätsuntersuchungen an IBU-haltigen Formulierungen	38
3.2.7.1	Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit.....	38
3.2.7.2	Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme	38
3.2.7.3	Stabilitätsuntersuchungen der IBU-haltigen Einzelkomponenten.....	39
3.2.7.4	Chemische Stabilität IBU-haltiger Systeme	39
3.2.8	In vitro Permeation durch isoliertes humanes Stratum corneum.....	40
3.2.8.1	Zubereitungen für die Permeationsstudie.....	40
3.2.8.2	Präparation von isoliertem humanem Stratum corneum	40
3.2.8.3	Permeation durch Stratum corneum	41
3.2.8.4	Auswertung der Permeationsdaten	42
3.2.8.5	Statistische Analyse der Permeationsdaten	42
3.2.9	Extraktion der verbliebenen Wirkstoffmenge aus Stratum corneum nach Beendigung der Permeationsexperimente	43
3.2.10	Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)	44
3.2.11	Dichtebestimmung	44
3.2.12	Dynamische Differenzkalorimetrie	44
3.2.13	Rheologie.....	45
3.2.13.1	Fließkurven und Fließgrenzenbestimmung.....	46
3.2.13.2	Oszillationsrheologie	47
3.2.14	Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen	48
4	Ergebnisse und Diskussion	49
4.1	Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme	49
4.1.1	Interpretation der pseudoternären Mischungsdreiecke	49
4.1.2	Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)	50
4.1.3	Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)	52
4.1.4	Zusammenfassende Diskussion der Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen der wirkstofffreien Zubereitungen.....	54
4.2	Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme	55
4.2.1	IBU-Löslichkeit in ausgewählten Systemen	55

4.2.1.1	IBU-Sättigungslöslichkeit für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2).....	55
4.2.1.2	Transmissionselektronenmikroskopie nach Gefrierbruchreplikation.....	58
4.2.2	Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich physikalischer Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme	59
4.2.2.1	Interpretation der pseudoternären Mischungsdiagramme	59
4.2.2.2	Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2).....	60
4.2.2.3	Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1).....	63
4.2.2.4	Gelbfärbung IBU-haltiger Systeme bei Lagerung.....	64
4.2.3	Lagerung von IBU in Einzelkomponenten (DMIS, IPA, MKT)	68
4.2.3.1	Makroskopische Charakterisierung	68
4.2.3.2	IBU in DMIS	68
4.2.3.3	IBU in IPA.....	70
4.2.4	Chemische IBU-Stabilität in ausgewählten Formulierungen	71
4.2.4.1	Chemische IBU-Stabilität in Zubereitungen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)	72
4.2.4.2	Chemische IBU-Stabilität in Zubereitungen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)	72
4.2.4.3	HPLC-Analyse einer Beispielformulierung	73
4.2.5	Zusammenfassende Diskussion der Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme.....	74
4.3	In vitro Permeation durch isoliertes humanes Stratum corneum	77
4.3.1	Permeationsserie A	78
4.3.1.1	Permeationsserie A – IBU-haltige Fertigarzneimittel und 5ITG	78
4.3.1.2	Permeationsserie A – Variation des POX:MKT-Gehaltes	80
4.3.2	Permeationsserie B – Variation des POX:MKT- und IBU-Gehaltes	82
4.3.3	Permeationsserie C – Variation des IPA:DMIS- und IBU-Gehaltes	83
4.3.3.1	Permeationsserie C – Teil 1	83
4.3.3.2	Permeationsserie C – Teil 2.....	84
4.3.3.3	Permeationsserie C – Vergleich der besten Systeme mit doc [®]	85
4.3.4	Permeationsserie D – weitere flüssige Zubereitungen.....	86
4.3.5	Permeationsserie E – doc [®] Rückstellmuster.....	89
4.3.6	Permeationsserie F – Austausch von DMIS gegen Propylenglykol für doc [®] -äÖ	90
4.3.7	Zusammenfassende Diskussion der Permeationsuntersuchungen	92
4.4	Extraktion der verbliebenen Wirkstoffmenge aus Stratum corneum nach Beendigung der Permeationsexperimente.....	93

4.4.1	SC-Extraktion für Permeationsserie A	93
4.4.2	SC-Extraktion für Permeationsserie B	95
4.4.3	SC-Extraktion für Permeationsserie C	95
4.4.4	SC-Extraktion für Permeationsserie D	96
4.4.5	SC-Extraktion für Permeationsserie E	96
4.4.6	SC-Extraktion für Permeationsserie F	97
4.4.7	Zusammenfassende Diskussion der Experimente zur SC-Extraktion.....	97
4.5	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	98
4.5.1	Übersicht über die Phasenübergangstemperaturen von SC nach Behandlung mit ausgewählten Zubereitungen.....	99
4.5.2	Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC nach Variation des POX:MKT-Gehaltes	100
4.5.3	Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC nach Variation des IPA:DMIS- und IBU-Gehalts.....	102
4.5.4	Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC durch ausgewählte flüssige Zubereitungen	104
4.5.5	Zusammenfassende Diskussion der DSC-Untersuchungen.....	106
4.6	Rheologie	106
4.6.1	Auswahl der Zubereitungen für die rheologischen Messungen	107
4.6.2	Fließkurven und Fließgrenzen	107
4.6.2.1	Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des Mischungsverhältnisses von IPA:DMIS für 0I3020.....	109
4.6.2.2	Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des POX:MKT-Gehaltes.....	110
4.6.2.3	Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes.....	112
4.6.2.4	Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des IBU-Gehaltes für 3030_12.....	113
4.6.2.5	Fließkurven und Fließgrenzen ausgewählter flüssiger Zubereitungen	116
4.6.2.6	Fließkurven und Fließgrenzen von doc®	118
4.6.3	Oszillationsrheologie.....	119
4.6.3.1	Übersicht über die Beträge der komplexen Viskositäten der oszillationsrheologisch untersuchten Zubereitungen.....	119
4.6.3.2	Oszillationsrheologie nach Variation des Mischungsverhältnisses von IPA:DMIS für 0I3020.....	120
4.6.3.3	Oszillationsrheologie nach Variation des POX:MKT-Gehaltes	121
4.6.3.4	Oszillationsrheologie nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes	122
4.6.3.5	Oszillationsrheologie nach Variation des IBU-Gehaltes für 3030_12	125

4.6.3.6	Oszillationsrheologie für doc®	127
4.6.4	Zusammenfassende Diskussion der rheologischen Untersuchungen	128
4.7	Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen.....	129
4.7.1	Kühleffekt IBU-haltiger Fertigarzneimittel	129
4.7.2	Kühleffekt nach Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS für 5I3020.....	130
4.7.3	Kühleffekt nach Variation des POX:MKT-Gehaltes.....	131
4.7.4	Kühleffekt nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes	132
4.7.5	Kühleffekt ausgewählter flüssiger Zubereitungen	132
4.7.6	Zusammenfassende Diskussion der Messungen zum Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen.....	134
5	Abschlussdiskussion	135
5.1	Makro- und mikroskopische Charakterisierung sowie Stabilitätsuntersuchungen an wirkstofffreien und IBU-haltigen Zubereitungen	135
5.2	Untersuchungen mit isoliertem humanem Stratum corneum	140
5.3	Rheologische Untersuchungen	146
6	Zusammenfassung.....	149
7	Literaturverzeichnis	152
8	Anhang.....	162

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Senkrechter Schnitt durch die Haut	5
Abbildung 2.2: Aufbau der Epidermis	7
Abbildung 2.3: „Backstein-Mörtel“-Modell des SC und mögliche Permeationswege durch das SC	8
Abbildung 2.4: Interaktionsmöglichkeiten von Permeationsenhancern mit den interzellulären Lipiddoppelschichten des SC.....	13
Abbildung 2.5: Thermische Phasenübergänge von SC	16
Abbildung 2.6: Einteilung von NSAR anhand ihrer chemischen Grundstruktur mit Substanzbeispielen	18
Abbildung 2.7: Prostaglandinbiosynthese und Angriffspunkt von NSAR	19
Abbildung 2.8: Strukturformel von IBU (Racemat).....	22
Abbildung 2.9: Strukturformel von DMIS.....	28
Abbildung 2.10: Allgemeine Strukturformel der Poloxamere.	30
Abbildung 2.11: Schematische Darstellung flüssigkristalliner Strukturen	31
Abbildung 2.12: Temperaturabhängiges Assoziationsverhalten von Poloxameren in Wasser	32
Abbildung 3.1: Makroskopische Charakterisierung von Beispiel-Zubereitungen	36
Abbildung 3.2: Modifizierte Franz-Diffusionszelle.	42
Abbildung 4.1: Beispiele für Inhomogenitäten	50
Abbildung 4.2: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C	51
Abbildung 4.3: Beispiele für verschiedene anisotrope Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop	51
Abbildung 4.4: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.	52
Abbildung 4.5: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.....	53
Abbildung 4.6: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.	53
Abbildung 4.7: IBU-Sättigungslöslichkeit für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.....	56
Abbildung 4.8: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen	57
Abbildung 4.9: TEM-Aufnahme von 10I3030_12 mit Ausschnittvergrößerung links .	58
Abbildung 4.10: Makroskopisches Erscheinungsbild von zwei Formulierungen	60
Abbildung 4.11: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.....	61

Abbildung 4.12: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 6 Monate, 30 °C.	62
Abbildung 4.13: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.	62
Abbildung 4.14: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.	63
Abbildung 4.15: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 6 Monate, 30 °C.	64
Abbildung 4.16: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.	64
Abbildung 4.17: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung von IBU- haltigen Zubereitungen nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2).	66
Abbildung 4.18: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung von IBU- haltigen Zubereitungen nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1).	66
Abbildung 4.19: Chromatogramme von DMIS und 5IDMIS nach verschiedenen Lagerzeiträumen	69
Abbildung 4.20: Ergebnisse der IBU-Gehaltsbestimmung ausgewählter Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)	72
Abbildung 4.21: Ergebnisse der IBU-Gehaltsbestimmung ausgewählter Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)	73
Abbildung 4.22: Chromatogramme (HPLC) von 5I2040_12	74
Abbildung 4.23: IBU-Fluxe IBU-haltiger Fertigarzneimittel, doc [®] -äÖ und 5ITG	79
Abbildung 4.24: Vergleich der IBU-Fluxe von doc [®] und der Systeme 5I3020 und 5I5020 mit variierenden IPA:DMIS-Mischungsverhältnissen	81
Abbildung 4.25: Vergleich der IBU-Fluxe von Permeationsserie B.	82
Abbildung 4.26: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von ausgewählten Formulierungen aus Permeationsserie C.	83
Abbildung 4.27: IBU-Fluxe von Formulierungen aus Permeationsserie C – Teil 2. ..	84
Abbildung 4.28: Vergleich der Arzneistofffluxe und Permeationskoeffizienten der besten Systeme aus Permeationsserie C.	85
Abbildung 4.29: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von Permeationsserie D.	87
Abbildung 4.30: Permeationsprofile der Einzelmessungen von 10I1070_12.	88
Abbildung 4.31: IBU-Fluxe von Permeationsserie E: doc [®] Rückstellmuster.	89
Abbildung 4.32: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von Permeationsserie F.	91
Abbildung 4.33: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie A.	94

Abbildung 4.34: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie C.	95
Abbildung 4.35: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie D.	96
Abbildung 4.36: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie E.....	97
Abbildung 4.37: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie F.....	97
Abbildung 4.38: Thermogramme von hydratisiertem SC ohne (1) und nach Behandlung (2) mit doc [®]	99
Abbildung 4.39: Phasenübergangstemperaturen (T2 und T3) von mit ausgewählten Zubereitungen behandeltem SC im Vergleich zu unbehandeltem SC	100
Abbildung 4.40: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Fluxe ausgewählter Zubereitungen aus Permeationsserie A und B.	102
Abbildung 4.41: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Permeationskoeffizienten ausgewählter Zubereitungen aus Permeationsserie C.	103
Abbildung 4.42: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Permeationskoeffizienten ausgewählter flüssiger Zubereitungen aus Permeationsserie D.....	104
Abbildung 4.43: Fließkurven (n = 3) von 0I3020 mit variierendem IPA:DMIS- Mischungsverhältnis	109
Abbildung 4.44: Fließgrenzen (n = 3) von 0I3020 mit variierendem IPA:DMIS- Mischungsverhältnis	109
Abbildung 4.45: Fließgrenzen (n = 3) von 0I3020_12 und 0I5020_12	111
Abbildung 4.46: Fließkurven (n = 3) von 0I3020_12 und 0I5020_12	111
Abbildung 4.47: Fließgrenzen (n = 3) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt	112
Abbildung 4.48: Fließkurven (n = 3) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt	112
Abbildung 4.49: Fließkurven (n = 3) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt	113
Abbildung 4.50: Fließgrenzen (n = 3) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU- Gehalt	114
Abbildung 4.51: Fließkurven (20 °C, n = 3) von 3030_12 mit variierendem IBU- Gehalt	115
Abbildung 4.52: Fließkurven (n = 3) von ausgewählten flüssigen Zubereitungen...	116
Abbildung 4.53: Fließkurven (20 °C, n = 3) von ausgewählten flüssigen Zubereitungen.....	117
Abbildung 4.54: Fließkurven (links) und Fließgrenzen (rechts) von doc [®]	118
Abbildung 4.55: Beträge der komplexen Viskositäten (n = 3) aller oszillationsrheologisch untersuchten Zubereitungen bei 25 °C.....	120

Abbildung 4.56: Amplitudensweep (n = 3) von 0I3020 mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis.....	121
Abbildung 4.57: Temperatursweep (n = 3) von 0I3020 mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis.....	121
Abbildung 4.58: Amplitudensweep (n = 3) von 0I3020_12 und 0I5020_12.....	122
Abbildung 4.59: Temperatursweep (n = 3) von 0I3020_12 und 0I5020_12.	122
Abbildung 4.60: Amplitudensweep (n = 3) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt.....	123
Abbildung 4.61: Temperatursweep (n = 3) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt.....	125
Abbildung 4.62: Amplitudensweep (n = 3) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt	125
Abbildung 4.63: Temperatursweep (n = 3) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt	126
Abbildung 4.64: Amplitudensweep (links) und Temperatursweep (rechts) von doc [®]	127
Abbildung 4.65: Temperaturmessungen an Vollhaut: unbehandelt und behandelt mit IBU-haltigen Fertigarzneimitteln	130
Abbildung 4.66: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020 mit variierendem Mischungsverhältnis IPA:DMIS im Vergleich zu doc [®]	131
Abbildung 4.67: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020_12 und 5I5020_12 im Vergleich zu doc [®]	131
Abbildung 4.68: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020_12 und 5I3030_12 im Vergleich zu doc [®]	132
Abbildung 4.69: Temperaturmessungen an Vollhaut: ausgewählte flüssige Zubereitungen im Vergleich zu doc [®]	134
Abbildung 8.1: Fließkurven (n = 3) von 0I3020_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	166
Abbildung 8.2: Fließkurven (n = 3) von 0I3020_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	166
Abbildung 8.3: Fließkurven (n = 3) von 0I5020_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	166
Abbildung 8.4: Fließkurven (n = 3) von 0I3000_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	167
Abbildung 8.5: Fließkurven (n = 3) von 0I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	167
Abbildung 8.6: Fließkurven (n = 3) von 5I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	167
Abbildung 8.7: Fließkurven (n = 3) von 10I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	168
Abbildung 8.8: Ausschnittvergrößerung von Abbildung 8.7.	168
Abbildung 8.9: Fließkurven (n = 3) von 14I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	168

Abbildung 8.10: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1040_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	169
Abbildung 8.11: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1050_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	169
Abbildung 8.12: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1060_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen.....	169

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Zusammensetzung von Thermogel.....	29
Tabelle 3.1: Erläuterung von Nomenklaturbeispielen	35
Tabelle 3.2: Zubereitungen für die in vitro Permeationsuntersuchungen und Charakteristika des jeweils verwendeten SC.	40
Tabelle 3.3: Übersicht über die rheologisch untersuchten Zubereitungen.....	46
Tabelle 4.1: IBU-Sättigungslöslichkeiten der Formulierungen 3020 und 5020 in beiden Mischungsverhältnissen IPA:DMIS.	58
Tabelle 4.2: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für Systeme mit 5 % IBU	67
Tabelle 4.3: IBU-Gehalte und Signalintensitäten des potentiellen IBU-DMIS- Reaktionsproduktes für verschiedene Lagerzeiträume	70
Tabelle 4.4: IBU-Gehalte für 5IIPA und 10IIPA für verschiedene Lagerzeiträume ...	71
Tabelle 4.5: Makroskopische und mikroskopische Charakterisierung von doc [®] -äÖ und doc [®] -äÖ_PG.	91
Tabelle 4.6: IPA- und Wassergehalt der Zubereitungen aus Permeationsserie D..	105
Tabelle 4.7: Fließgrenzen (n = 3) von 10I1040_21	117
Tabelle 4.8: IPA- und Wassergehalt von 5I3020_12 und 5I3030_12.....	132
Tabelle 4.9: IPA- und Wassergehalt der flüssigen Zubereitungen.....	133
Tabelle 8.1: NSAR-haltige Dermatika mit Präparatebeispielen	162
Tabelle 8.2: Übersicht über die Ergebnisse der IBU-Quantifizierung aus Abschnitt 4.2.4	163
Tabelle 8.3: Dichten (n = 3) der Permeationszubereitungen aus Abschnitt 4.3.	163
Tabelle 8.4: Ergebnisse der SC-Extraktion aus Abschnitt 4.4.	164
Tabelle 8.5: Ergebnisse der DSC-Untersuchungen mit n = 3 (Abschnitt 4.5)	164
Tabelle 8.6: Fließgrenzen (FG, Abschnitt 4.6.2) bei unterschiedlichen Temperaturen (5 °C, 20 °C, 37 °C) sowie bei 20 °C nach Lagerung (6 Monate bei 30 °C).....	165

Abkürzungsverzeichnis

10IDMIS	DMIS mit 10 % (m/m) IBU
10IIPA	IPA mit 10 % (m/m) IBU
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
5IDMIS	DMIS mit 5 % (m/m) IBU
5IIPA	IPA mit 5 % (m/m) IBU
5IMKT	MKT mit 5 % (m/m) IBU
5ITG	Thermogel mit 5 % (m/m) IBU
ACN	Acetonitril
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration
COX	Cyclooxygenase
DMIS	Dimethylisosorbid
doc [®]	doc [®] Ibuprofen Schmerzgel
doc [®] -äÖ	doc [®] Ibuprofen Schmerzgel ohne ätherische Öle
doc [®] -äÖ_PG	doc [®] -äÖ mit Austausch von DMIS gegen PG
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
EO	Ethylenoxid
HD	Herstellungsdatum
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
IBU	Ibuprofen
ibutop [®]	ibutop [®] Creme
IPA	Isopropanol
LVEB	linear-viskoelastischer Bereich
MIG	Miglyol [®] 840 = Propylenglykol Dicaprylat/Dicaprat
MKT	Miglyol [®] 812 = Mittelkettige Triglyceride
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PG	Propylenglykol
PO	Propylenoxid
POX	Poloxamer 407
SC	Stratum corneum
SD	Standardabweichung
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
TG	Thermogel
TGP	Thermogelierungspunkt

1 Einleitung

Die topische Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika wie dem Arzneistoff Ibuprofen ist eine wichtige Alternative zu deren systemischer Anwendung, da typische gastrointestinale Nebenwirkungen wie Magenreizungen oder Magenblutungen auf diesem Weg vermindert werden können. Eine Voraussetzung für eine schnelle Schmerzlinderung ist das rasche Anfluten des Arzneistoffs am Wirkort. Ein ibuprofenhaltiges Poloxamer 407-basiertes Mikrogel (doc® Ibuprofen Schmerzgel) konnte in einer in vitro Permeationsstudie diesbezüglich bereits eine deutliche Überlegenheit gegenüber einer gleichkonzentrierten O/W-Cremeformulierung zeigen und übertraf diese hinsichtlich der permeierten Wirkstoffmenge pro Fläche und Zeit um den Faktor 4 [Schmid und Hoffmann 2010].

Ein von der Arbeitsgruppe etabliertes ebenfalls Poloxamer 407-basiertes System ist das sogenannte Thermogel, welches nahezu identische Komponenten wie doc® Ibuprofen Schmerzgel enthält und ursprünglich als Vehikel für den Arzneistoff 5-Aminolävulinsäure zum Einsatz in der Photodynamischen Therapie entwickelt wurde [Grüning und Müller-Goymann 2006]. Aufgrund guter Permeationsergebnisse für verschiedene Wirkstoffe [Grüning und Müller-Goymann 2008; Lusiana und Müller-Goymann 2011; van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012] bieten Thermogel und Variationen davon folglich großes Potential für die Einarbeitung weiterer Arzneistoffe.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun eine Poloxamer 407-basierte ibuprofenhaltige Zubereitung mit geeigneten physikochemischen Eigenschaften entwickelt werden, die dem Fertigarzneimittel doc® Ibuprofen Schmerzgel hinsichtlich der Hautpermeation überlegen ist. Hierzu wurden nach bewusster Variation der bisher etablierten Mischungsverhältnisse der Thermogel-Komponenten [Grüning 2007] neue pseudoternäre Mischungs-dreiecke rezeptiert. Da je nach quantitativer Zusammensetzung Systeme unterschiedlicher Konsistenz erhalten wurden, wurde die physikalische Stabilität anhand von Lagerstudien überprüft. Daraufhin wurde die Einarbeitung von Ibuprofen vorgenommen und dessen Einfluss auf das Erscheinungsbild und die Stabilität der Zubereitungen untersucht. Eine Erhöhung der Arzneistoffkonzentration geht häufig mit einer gesteigerten Permeationsrate einher, weshalb möglichst eine Verdopplung des bisher für kommerziell erhältliche Produkte üblichen Ibuprofengehaltes von 5 % auf 10 % angestrebt und die Hautpermeation für ausgewählte Zubereitungen anhand von in vitro Permeationsuntersuchungen durch

isoliertes humanes Stratum corneum ermittelt wurde. Da für eine gute Wirksamkeit von topischen Analgetika neben einer ausreichenden Arzneistoffpermeation auch ein Kühleffekt der Grundlage wünschenswert ist, um die Schmerzlinderung auf physikalischem Weg zu unterstützen, wurden Temperaturverlaufsmessungen durchgeführt, um den Einfluss der Formulierungszusammensetzung auf die Hauttemperatur zu messen. Außerdem fanden rheologische Untersuchungen statt, da das Fließverhalten einer Zubereitung ein praxisrelevantes Charakteristikum hinsichtlich der optimalen Anwendbarkeit der Formulierung durch den Patienten darstellt.

Aufgrund zahlreicher Aspekte, die zur Qualität einer Formulierung beitragen, bestand die Herausforderung dieser Arbeit somit letztlich nicht in der Optimierung einzelner Parameter, sondern in der Ermittlung einer oder mehrerer Rezepturen, die im Hinblick auf die bereits genannten Kriterien

- physikalische und chemische Stabilität
- in vitro Hautpermeation
- Fließeigenschaften
- Kühleffekt

hervorragende Eigenschaften besitzen, ohne dabei größere Abstriche in einzelnen Punkten in Kauf zu nehmen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Topische Applikation und Permeation von Arzneistoffen durch die menschliche Haut

2.1.1 Therapieprinzipien bei topischer Applikation von Arzneistoffen

Werden Arzneistoffe auf der Haut appliziert, sind mit dem lokalen und dem systemischen Therapieansatz grundsätzlich zwei verschiedene Behandlungsprinzipien zu unterscheiden. Bei der lokalen Therapie ist meist die Haut selbst Zielstruktur - der Arzneistoff soll seine Wirkung direkt an der Applikationsstelle und gegebenenfalls in tieferen Hautschichten entfalten. Durch die örtlich begrenzte Anwendung kann so eine unnötige Arzneistoffbelastung des gesamten Organismus vermieden werden. Hier eingesetzte Arzneistoffe sind beispielsweise Korticoide, Antimykotika, Antibiotika und Antiallergika. Bei der im Rahmen dieser Arbeit im Vordergrund stehenden topischen Applikation des nicht-steroidalen Antirheumatikums Ibuprofen ist die Wirkung ebenfalls lokal an der Schmerz- oder Entzündungsquelle erwünscht – hierzu muss der Wirkstoff nach Applikation allerdings transdermal in die tiefer liegenden angrenzenden Gewebe (Muskeln, Sehnen, Gelenke) diffundieren, um dort seinen pharmakologischen Effekt entfalten zu können. Eine gute Wirksamkeit kann hierbei nur erzielt werden, wenn direkt am Wirkort eine ausreichend hohe Arzneistoffkonzentration über einen genügend langen Zeitraum aufrecht erhalten wird [Rieger 1993]. Dafür muss der Arzneistoff zunächst die Permeationsbarriere der Haut überwinden (Abschnitt 2.1.3 ff). Der lokalen Therapie gegenüber steht die Anwendung topisch applizierbarer Arzneimitteln mit dem Ziel einer systemischen Wirkung. In diesem Fall soll der Arzneistoff möglichst rasch und in ausreichend hoher Konzentration in und durch die Haut hindurch permeieren, wobei das Erreichen der systemischen Zirkulation gewünscht ist. Die Vorteile der topischen Applikation gegenüber der peroralen Gabe liegen hier in der Umgehung des Magen-Darm-Traktes, wodurch Einflüsse auf die Resorption, z. B. bedingt durch die Anwesenheit von Nahrung und die Variabilität des gastrointestinalen pH-Wertes und der Motilität, vermieden werden können. Sofern ein *first-pass*-Metabolismus vorhanden ist, kann dieser durch Umgehung der ersten Leberpassage verhindert und die Bioverfügbarkeit so gesteigert werden. Zudem ist eine gleichmäßige Wirkstoffzufuhr bei Verringerung des Applikationsintervalls möglich, wodurch die

Therapietreue des Patienten gesteigert werden kann [Wiechers 1989]. Häufig werden sogenannte Transdermale Therapeutische Systeme in Form von Transdermalen Pflastern eingesetzt, die in der Regel mindestens aus einer Trägerschicht, einem Arzneistoffreservoir, einem die Arzneistofffreigabe kontrollierenden Element (Membran- oder Matrixsystem) und einer Haftschrift bestehen, wovon einzelne Funktionen auch kombiniert sein können [Bauer et al. 2012c]. Eingesetzt werden diese Systeme z. B. zur Applikation von stark wirksamen Opioidanalgetika, Glyceroltrinitrat zur Langzeitprophylaxe der Angina pectoris, Nicotin zur Raucherentwöhnung und Sexualhormonen zur Substitution. Vor allem Letztere werden mit dem Ziel einer systemischen Wirkung auch in Form halbfester Zubereitungen angewendet, wobei es sich in der Regel um Gele auf Carbomerbasis handelt (z. B. Estradiol: Estreva[®], Gynokadin[®]; Testosteron: Androtop[®], Testogel[®]).

2.1.2 Anforderungen an topisch anwendbare Formulierungen

An eine topisch anwendbare Formulierung werden zahlreiche Anforderungen gestellt, die zu einem großen Teil auch Gegenstand der Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit sind. Ein wichtiges Kriterium ist die Stabilität der Formulierung über den gesamten Anwendungszeitraum. Einerseits betrifft dies die physikalische Stabilität der Zubereitung – es darf z. B. keine Phasentrennung auftreten, da diese eine inhomogene Wirkstoffverteilung bewirken würde. Andererseits ist auch die chemische Stabilität von großer Relevanz, da der deklarierte Wirkstoffgehalt über die gesamte Laufzeit eines Produktes innerhalb gewisser Grenzen garantiert sein muss, um Schwankungen der Wirksamkeit zu verhindern. Des Weiteren müssen die organoleptischen Eigenschaften einer Zubereitung beachtet werden, da diese wesentlich die Anwendbarkeit durch den Patienten beeinflussen. So sollte eine gute Hautverträglichkeit der Formulierung gegeben sein - im Idealfall enthält die Grundlage sogar hautpflegende Komponenten. Sinnvoll ist es außerdem, dem Produkt weitere Eigenschaften zu verleihen, die synergistisch zur gewünschten Wirkung beitragen können. Topische NSAR betreffend wird beispielsweise häufig ein Kühleffekt der Grundlage als angenehm empfunden. Weiter sind auch rheologische Charakteristika wie das Fließverhalten und die Konsistenz einer Formulierung von großer Bedeutung. Ein unangenehmes Applikationsgefühl durch eine sehr zähe oder dünnflüssige, stark fettende oder stark hautaustrocknende bzw. reizende Formulierung können die Akzeptanz durch den Patienten vermindern und schlimmstenfalls zum Therapieabbruch führen. Die wichtigste Voraussetzung für eine

erfolgreiche topische Therapie ist aber, dass der Wirkstoff überhaupt erst den Wirkort erreicht. Hierfür muss die Permeationsbarriere der Haut überwunden werden, welche diesbezüglich über verschiedene strukturelle Voraussetzungen verfügt, um das Eindringen von Fremdstoffen zu unterbinden (Abschnitt 2.1.3 ff). Der Arzneistoff muss daher bestimmte physikochemische Eigenschaften aufweisen und die Hilfsstoffe des Vehikels sollten so gewählt werden, dass die Permeation des Arzneistoffs optimal unterstützt wird.

Nicht selten stehen bei der Entwicklung von Dermatikarezepturen die in diesem Abschnitt genannten Kriterien im Widerspruch zueinander. So kann beispielsweise der Zusatz permeationsfördernder Stoffe eine Verschlechterung der Hautverträglichkeit bewirken oder die Verringerung der Konsistenz zur Erleichterung der Applikation eine verminderte Stabilität hervorrufen. Die galenische Optimierung einer Zubereitung ist daher häufig mit einer Kompromissfindung verbunden und stellt somit eine große Herausforderung dar.

2.1.3 Die menschliche Haut

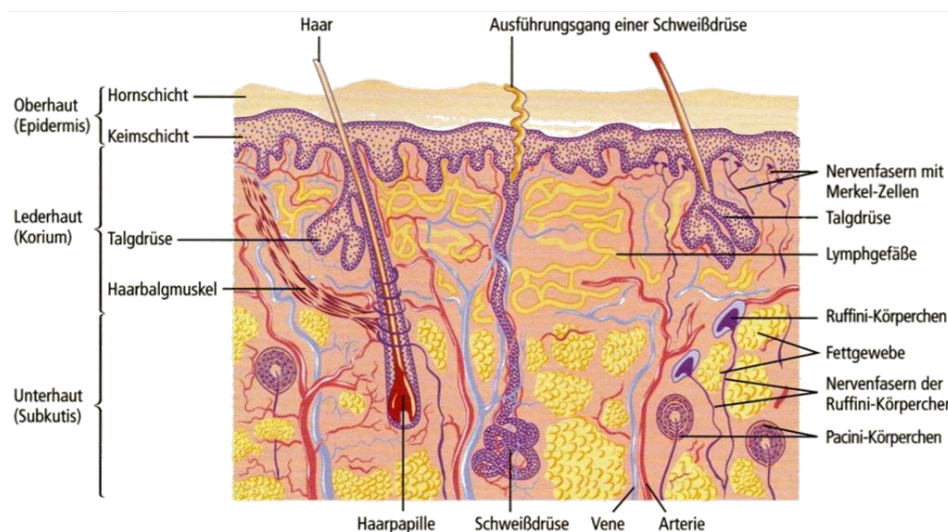


Abbildung 2.1: Senkrechter Schnitt durch die Haut; Abbildung aus Thews et al. [1999a].

Die Haut bildet die äußere Oberfläche des Körpers und übernimmt vielfältige Aufgaben. Sie stellt eine wichtige Barriere gegenüber exogenen Einflüssen dar und schützt die darunter liegenden Gewebe vor chemischen und physikalischen Schädigungen sowie dem Eindringen von Krankheitserregern. Zur Wahrung der Homöostase ist die Haut an der Regulation des Wasserhaushaltes beteiligt, indem sie einerseits eine zu starke Austrocknung des Körpers verhindert, andererseits aber einen physiologischen transepidermalen Wasserverlust zulässt. Zudem übernimmt die Haut eine wichtige Funktion bei der Wärmeregulation des Körpers, indem

Blutgefäße in den unteren Hautschichten verengt oder erweitert werden sowie durch die Absonderung von Schweiß. Das Unterhautgewebe und ursprünglich auch die Behaarung wirken isolierend. Als wichtiges Sinnesorgan vermittelt die Haut über verschiedene Sensoren zudem zahlreiche Reize wie Berührung, Druck, Temperatur und Schmerz [Thews et al. 1999a]. Abbildung 2.1 zeigt einen Schnitt durch die verschiedenen Schichten der Haut. Nach außen gewandt befindet sich der sogenannte ektodermale Anteil, bestehend aus der Epidermis und den Hautanhangsgebilden (Drüsen, Haare, Nägel). Die Epidermis (Abbildung 2.2) wird von einem mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel, welches hauptsächlich aus Keratinozyten, aber auch aus Melanozyten, Langerhans-Zellen (Antigen-präsentierend) und Merkel-Zellen (Druckrezeptoren), besteht, gebildet und besitzt keine Blutgefäße. Je nach Körperregion beträgt ihre Dicke etwa 40 µm - 1,6 mm. Die lebenden Anteile der Epidermis werden auch als Keimschicht zusammengefasst. Die Keratinozyten werden dort im einschichtigen Stratum basale (Basalschicht) gebildet. Diese Schicht dient somit der Regeneration der Epidermis und steht in Kontakt mit der Dermis, außerdem ist sie an der Melaninsynthese und -speicherung beteiligt. Im Zuge der Differenzierung wandern die Keratinozyten an die Oberfläche. Hierbei kommt es zur Abflachung und Verhornung der Zellen, wobei nach außen hin folgende weitere Schichten unterschieden werden: Stratum spinosum (Stachelzellschicht), Stratum granulosum (Körnerschicht), Stratum lucidum (Glanzschicht oder Keratohyalinschicht) und Stratum corneum (Hornschicht). Das Stratum lucidum ist allerdings nur in der sogenannten Leistenhaut, welche an stark verhornten Körperpartien (Hände, Füße) vorkommt, vorhanden [Thews et al. 1999a]. Im Stratum corneum (Abschnitt 2.1.4) kann zusätzlich zwischen der äußeren Schicht, in welcher die Abschieferung der Korneozyten stattfindet (Stratum disjunctum), und der inneren Schicht (Stratum compactum) unterschieden werden [Menon 2002].

Unter der Epidermis liegt die Dermis, welche auch Korium oder Lederhaut genannt wird. Sie besteht aus zwei Schichten, von denen das Stratum papillare viele Kapillaren und die rezeptorischen Endapparate von Nervenfasern enthält, während das Stratum reticulare vor allem aus Kollagenfaserbündeln zusammengesetzt ist und so zur Hautelastizität beiträgt. Epidermis und Dermis werden als Kutis zusammengefasst. Das Unterhautgewebe wird auch Subkutis genannt und besteht aus locker gebautem Bindegewebe mit eingelagerten Fettgewebsläppchen, welche isolierende und energiespeichernde Funktionen ausüben [Thews et al. 1999a].

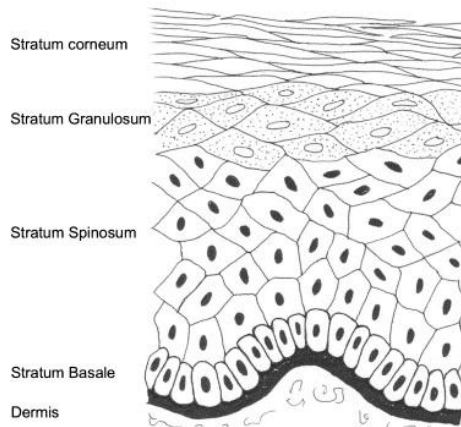


Abbildung 2.2: Aufbau der Epidermis; Abbildung aus Wickett und Visscher [2006].

2.1.4 Aufbau und Funktion des Stratum corneums

Je nach Körperregion besteht das Stratum corneum (SC) aus meist 15 - 20 Lagen abgestorbener, verhornter Keratinozyten - in ihrer ausdifferenzierten Form nun Korneozyten genannt - umgeben von einer Lipidmatrix [Neubert und Wepf 2007]. An besonders stark verhornten Regionen der Haut kann das SC auch deutlich mehr Schichten enthalten [Ya-Xian et al. 1999]. Ein etabliertes Modell zur Beschreibung seiner Struktur ist das sogenannte „Backstein-Mörtel“-Modell [Michaels et al. 1975; Elias 1983], wobei die Korneozyten als Backsteine und die Lipidmatrix als Mörtel angesehen werden. Eine schematische Darstellung zeigt Abbildung 2.3. Das „Backstein-Mörtel“-Konzept wurde inzwischen erweitert und es wird davon ausgegangen, dass mehrere Faktoren zur Stabilität und Barrierefunktion des SC beitragen. Die Korneozyten bestehen hauptsächlich aus dicht gepacktem Keratin [Hadgraft und Lane 2011] und haben eine abgeflachte, hakenähnliche Form, was eine Verzahnung der Zellen ermöglicht. Zusätzlich befinden sich zahlreiche punktförmige Verbindungsstellen zwischen den einzelnen Zellen, die wie Niete fungieren und so ein interzelluläres Netzwerk ausbilden. Diese Strukturen werden Corneodesmosomen genannt und bestehen aus Transmembranproteinen. Zusammen tragen diese „Verzahnung“ und „Vernietung“ so maßgeblich zur mechanischen Stabilität des SC bei [Neubert und Wepf 2007]. Während mit zunehmender Nähe zur lebenden Epidermis die SC-Schichten dichter gepackt sind, findet an der Oberfläche des SC ein enzymatischer Abbau der Corneodesmosomen statt [Rieger 1993; Menon et al. 2012]. So kommt es im Zuge der Hautregeneration zu einer kontinuierlichen Abschieferung des SC, wobei für eine komplette Erneuerung in der Regel zwei bis vier Wochen benötigt werden [Egelrud 2000]. Die Lipidmatrix des SC besteht aus Ceramiden, freien Fettsäuren und deren Estern

sowie Cholesterol(-sulfaten), die in Bilayern angeordnet sind [Hadgraft 2001]. Diese Struktur hat einen sehr hohen Ordnungsgrad und ist daher wichtig für die Ausbildung der Permeabilitätsbarriere gegenüber eindringenden Fremdstoffen sowie als Schutz vor übermäßigem Wasser- und Elektrolytverlust. Langkettige Ceramide sollen hierbei die Fähigkeit haben, über ihre Kohlenstoffseitenketten mit der nächsten angrenzenden Lipiddoppelschicht zu interagieren und so über eine „Nagelfunktion“ für zusätzliche Integrität zu sorgen [Neubert und Wepf 2007]. Gebildet werden die Lipide bzw. ihre Vorstufen im Stratum granulosum, von wo aus sie zusammen mit lipo- und proteolytischen Enzymen sowie antimikrobiell wirksamen Peptiden in sogenannten Lamellengranula (Keratinosomen, *odland bodies*) durch Exozytose in das SC abgegeben werden und nach Prozessierung letztlich die endgültige Lipid-Barriere ausbilden [Menon 2002; Wickett und Visscher 2006; Menon et al. 2012]. Obwohl das SC nicht als lebendes Gewebe bezeichnet werden kann, handelt es sich also um eine dynamische Struktur mit metabolischer Aktivität [Harding 2004; Wickett und Visscher 2006]. Alternierend zu den Lipiddoppelschichten befinden sich wässrige Bereiche [Wiechers 1989]. Insgesamt beträgt der Gehalt an Wasser (in gebundener und freier Form) des SC durchschnittlich etwa 15 – 20 % der Trockenmasse, wobei der Wert stark von den Umgebungsbedingungen (Luftfeuchte) abhängt. Unter Okklusionsbedingungen kann der Wassergehalt auf bis zu 400 % gesteigert werden [Williams und Barry 2004].

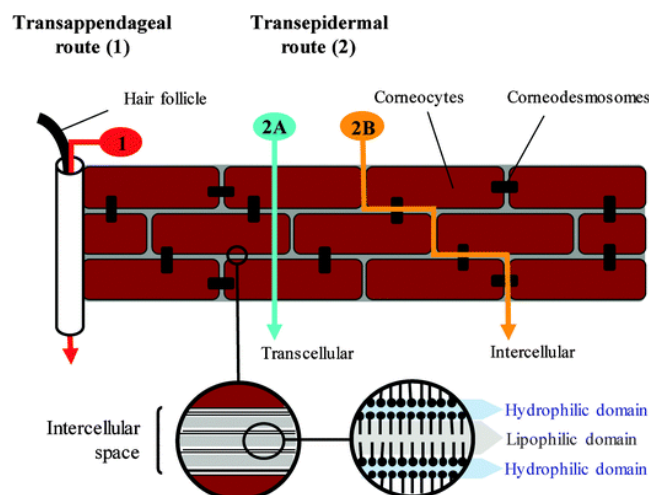


Abbildung 2.3: „Backstein-Mörtel“-Modell des SC und mögliche Permeationswege durch das SC: 1. transfollikulär, 2A. transzellulär, 2B. interzellulär; Abbildung aus Hadgraft und Lane [2011].

2.1.5 Permeationswege durch das Stratum corneum

Das SC stellt aufgrund der in Abschnitt 2.1.4 beschriebenen Eigenschaften die Hauptbarriere für topisch applizierte Arzneistoffe dar, während die lebende

Epidermis, obwohl ihre Dicke mindestens das 10-fache vom SC beträgt, in der Regel keine Permeationsbarriere bieten soll. Dies gilt ebenso für die darunter liegende Dermis, sofern keine spezifischen Interaktionen eindringender Substanzen mit Hautbestandteilen stattfinden [Rieger 1993]. Aktuell zur Diskussion steht die potentielle Barrierefunktion sogenannter *tight junctions* (Schlussleisten), die in den äußeren Schichten des Stratum granulosum, also am Übergang zwischen lebender und toter Epidermis, zu finden sind. Die Zellen sind hier eng aneinander geheftet und verhindern so möglicherweise das Eindringen großer Moleküle und Ionen, was noch weiterer Forschung bedarf [Neubert und Wepf 2007; Brandner et al. 2010]. Abbildung 2.3 zeigt eine schematische Darstellung möglicher Permeationsrouten durch das SC, wobei grundsätzlich die transzelluläre und interzelluläre Permeation sowie die Permeation über Hautanhangsgebilde (*transappendageal route*) unterschieden werden. Während die direkte transzelluläre Route für hydrophile Stoffe als Hauptpermeationsweg angesehen wird [Barry 1987], wird sie für die meist lipophilen Arzneistoffmoleküle insgesamt als eher unwahrscheinlich angenommen, da die Diffusion durch alternierend hydrophile und lipophile Schichten notwendig wäre [Trommer und Neubert 2006]. Statt dessen kommt für lipophile Stoffe vor allem die interzelluläre Route mittels Diffusion entlang der lipophilen Bereiche der Lipidbilayer in Frage [Neubert und Wepf 2007], wodurch die effektive Diffusionsstrecke um mehr als den Faktor 10 länger als die eigentlich Dicke des SC ist [Hadgraft und Lane 2011]. Diskutiert wird außerdem noch eine hydrophile interzelluläre Route über die Corneodesmosomen, welche jedoch wahrscheinlich nur für kleine hydrophile Moleküle wie beispielsweise Harnstoff oder Propylenglykol möglich ist [Neubert und Wepf 2007]. Allgemein sollte ein für die transdermale Applikation geeigneter Arzneistoff ein Molekulargewicht < 600 Da besitzen [Barry 2001]. Die Permeation über Hautanhangsgebilde wie Schweiß- und Talgdrüsen (transglandulär) oder Haarfollikel (transfollikulär) wurde bisher als vernachlässigbar angesehen, da diese nur einen Anteil von weniger als 0,1 % an der gesamten Hautoberfläche ausmachen [Wiechers 1989]. Dennoch können diese grundsätzlich das Eindringen von Arzneistoffen in die Haut erleichtern [Rieger 1993]. Neuere Forschungsergebnisse bekräftigen die Relevanz der Haarfollikel als Zielstrukturen und Eintrittspforte für topisch applizierte Wirkstoffe und deuten auf Potential vor allem hinsichtlich der gesteuerten Wirkstofffreisetzung in den Follikeln über die Wahl der Partikelgröße des Vehikels hin [Patzelt und Lademann 2013].

2.1.6 Physikochemische Grundlagen der Arzneistoffpermeation

Damit ein Arzneistoff nach der topischen Applikation einer Zubereitung auch tatsächlich am Wirkort ankommt, sind mehrere Schritte nötig. Zunächst findet die Diffusion der Wirkstoffmoleküle in der Formulierung in Richtung des SC statt. Hierfür ist eine hohe thermodynamische Aktivität des Arzneistoffs in der Formulierung, welche durch den gelösten Wirkstoffanteil bezogen auf die Sättigungskonzentration bestimmt wird [Mitragotri et al. 2011], die entscheidende Triebkraft [Higuchi 1960; Hadgraft und Wolff 1993; Moser et al. 2001]. Abhängig vom Verteilungskoeffizienten zwischen Formulierung und Haut diffundiert der Arzneistoff dann nach Freisetzung aus der Formulierung in das SC hinein und anschließend auf unterschiedlichen Wegen (Abschnitt 2.1.5) durch die Schichten des SC hindurch. Letzteres stellt in der Regel den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Hautpermeation dar [Rieger 1993]. Bei experimenteller Ermittlung von Permeationsdaten wird vor Erreichen des *steady state* oft eine sogenannte *lag time* beobachtet, in der die Gleichgewichtseinstellung des Diffusionsprozesses stattfindet. Der Permeationsgraph nimmt dann zunächst einen Kurvenverlauf an und geht erst danach in einen linearen Anstieg über [Rieger 1993]. Da es sich grundsätzlich um eine Form der membrankontrollierten Diffusion handelt, gilt im *steady state* der Arzneistoffpermeation unter der Annahme, dass das SC eine homogene Membran mit gleichmäßigen Barriereigenschaften darstellt, das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz (Gleichung 2.1) [Flynn et al. 1974; Mitragotri et al. 2011] in leicht modifizierter Form [Rieger 1993]:

$$J = \frac{D \cdot K \cdot c_0}{l} \quad (\text{Gleichung 2.1})$$

Voraussetzung für die Gültigkeit ist das Vorliegen von *infinite dose*- sowie *sink*-Bedingungen. Hierzu muss die Arzneistoffkonzentration c_0 im Donor ausreichend groß sein, damit sie als konstant angesehen werden kann, während im Verhältnis dazu die Akzeptorkonzentration vernachlässigbar gering bleibt und nicht mehr als 10 % der Sättigungslöslichkeit beträgt. J stellt dann den (Arzneistoff-)Flux dar und gibt die permeierte Wirkstoffmenge pro Fläche und Zeit an, es handelt sich somit eine wichtige Größe zur Abschätzung des erreichbaren Wirkeffektes. Weitere in der Gleichung enthaltene Größen sind der Diffusionskoeffizient D , der Verteilungskoeffizient K zwischen SC und Vehikel und die Länge der

Diffusionsstrecke l , wobei zu beachten ist, dass l in der Regel nicht mit der Dicke des SC übereinstimmt (Abschnitt 2.1.5). Für einen hohen Flux ist ein großer Konzentrationsgradient zwischen Donor und Akzeptor entscheidend, was durch eine hohe Arzneistoffkonzentration c_0 und folglich hohe thermodynamische Aktivität im Vehikel erreicht wird. Die Steigerung der thermodynamischen Aktivität ist allerdings nur bis zum Erreichen der Sättigungslöslichkeit möglich, da nur der in Lösung befindliche Arzneistoff direkt für die Diffusion zur Verfügung steht. Liegt ein Wirkstoff im jeweils gleichen Medium als unterschiedlich konzentrierte Suspensionen vor, sollten diese daher alle die gleiche thermodynamische Aktivität besitzen [Higuchi 1960; Hadgraft 2001]. Die thermodynamische Aktivität kann außerdem verringert sein, wenn der Arzneistoff in die Mikrostruktur der Grundlage eingebunden ist.

Der Diffusionskoeffizient berechnet sich nach der Beziehung von Einstein zu

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A \cdot 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad (\text{Gleichung 2.2})$$

und umfasst mit R = allgemeine Gaskonstante, T = absolute Temperatur, N_A = Avogadro-Zahl, η = Viskosität des umgebenden Mediums und r = Partikelradius zahlreiche weitere Parameter.

Der Verteilungskoeffizient K wird für die Verteilung eines Arzneistoffs zwischen SC und Vehikel wie folgt berechnet [Rieger 1993]:

$$K = \frac{c_{SC}}{c_V} \quad (\text{Gleichung 2.3})$$

Hierbei gibt c_{SC} die Arzneistoffkonzentration im SC und c_V diejenige im Vehikel an. Da K experimentell schlecht zugänglich ist, wird als Näherung häufig der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient herangezogen, wobei sich ein $\log P$ -Wert von etwa 2,5 bei der Untersuchung verschiedener NSAR als Optimum für die Hautpermeation erwiesen hat [Yano et al. 1986; Hadgraft und Wolff 1993]. An anderer Stelle wird ein Öl/Wasser-Verteilungskoeffizient von ungefähr 1 als am besten geeignet genannt [Landmann 1991]. Für einen hohen Flux ist also in jedem Fall eine ausreichende Löslichkeit im lipophilen SC Voraussetzung. Da nach der Permeation durch das SC in vivo letztlich aber auch die Verteilung und Diffusion in den lebenden, hydrophilen Epidermisschichten stattfinden muss, sollte ein Arzneistoff immer auch hydrophile Eigenschaften besitzen, um insgesamt einen hohen Flux zu erzielen [Hadgraft und

Wolff 1993], weshalb sich die Permeabilität mit steigender Lipophilie auch verschlechtern kann. Für extrem lipophile Arzneistoffe muss daher im Vorfeld beachtet werden, dass diese im SC kumulieren und dort ein Depot bilden können [Neubert und Wepf 2007].

Die Gleichung zur Berechnung des Fluxes (Gleichung 2.1) kann unter Zusammenfassen von D , K und l weiter vereinfacht werden zu [Friend 1992]:

$$J = P \cdot c_0 \quad (\text{Gleichung 2.4})$$

Die neue Größe P wird Permeationskoeffizient genannt und berechnet sich aus dem Arzneistoffflux dividiert durch die Donorausgangskonzentration c_0 . P drückt somit das Ausmaß der Permeabilität aus [Wiechers 1989] und wird häufig zum Vergleich der Permeationseigenschaften von Barrieren unterschiedlichen Ursprungs (isolierte Häute, Zellkulturmodelle) herangezogen.

2.1.7 Permeationsförderung

Aufgrund der guten Barriereigenschaften, die das SC dem Eindringen von Stoffen entgegensetzt, kann der Einsatz von permeationsverbessernden Hilfsstoffen sinnvoll sein. An diese auch als *Permeationenhancer* bezeichneten Stoffe werden zahlreiche Anforderungen gestellt. So dürfen unter anderem keine Hautreizungen oder –schädigungen auftreten und die Beeinflussung der Hautbarriere sollte stets reversibel sein [Williams und Barry 2004]. Ein *Permeationenhancer* sollte zudem selbst keinen pharmakologischen Effekt haben. Eigenschaften, die die kosmetische Akzeptanz, z. B. hinsichtlich Applikationsgefühl oder Geruch, verbessern, sowie zur beabsichtigten Wirkung des Arzneistoffs synergistisch beitragende Effekte (z. B. Kühlung durch die Grundlage bei topischer Schmerzbehandlung), sind wünschenswert. Die meisten Permeationenhancer wechselwirken mit den interzellulären Lipiddoppelschichten des SC [Barry 1987; Williams und Barry 2004]. Abbildung 2.4 zeigt eine Übersicht über verschiedene Interaktionsmöglichkeiten.

Polare Stoffe können grundsätzlich mit den ebenfalls polaren Lipidkopfgruppen interagieren und so zu einer Aufweitung der normalerweise dicht gepackten Lipidbilayer führen [Trommer und Neubert 2006]. Der hier wohl am häufigsten eingesetzte Permeationenhancer ist Wasser. So kann durch Hydratation des SC die Permeation hydrophiler und lipophiler Stoffe verbessert werden [Williams und Barry 2004]. Dies geschieht meist durch Anwendung von Okklusionsbedingungen, z. B.

durch Abdeckung der Applikationsstelle mit Verbänden und Pflastern oder die Anwendung wasserundurchlässiger Salbengrundlagen, wodurch die Abdunstung von Wasser aus der Zubereitung und der Haut verhindert wird. Die Applikation von Stoffen, die die Hydratation der Haut erhöhen, z. B. Phospholipide und Harnstoff, ist ebenfalls möglich. Der exakte Mechanismus der Permeationsförderung durch Wasser wird noch diskutiert - vermutet wird die Erhöhung der Löslichkeit hydrophiler Stoffe im SC durch frei vorliegendes Bulkwasser sowie die oben beschriebene Quellung der polaren Regionen unter Ausbildung von Hydrathüllen unter Aufweitung und Fluidisierung der Lipiddoppelschichten [Barry 1987; Williams und Barry 2004]. Außerdem kann eine Quellung des intrazellulären Keratins stattfinden, welche die Diffusionsbarriere für Moleküle auf der intrazellulären Route vermindert [Barry 1987].

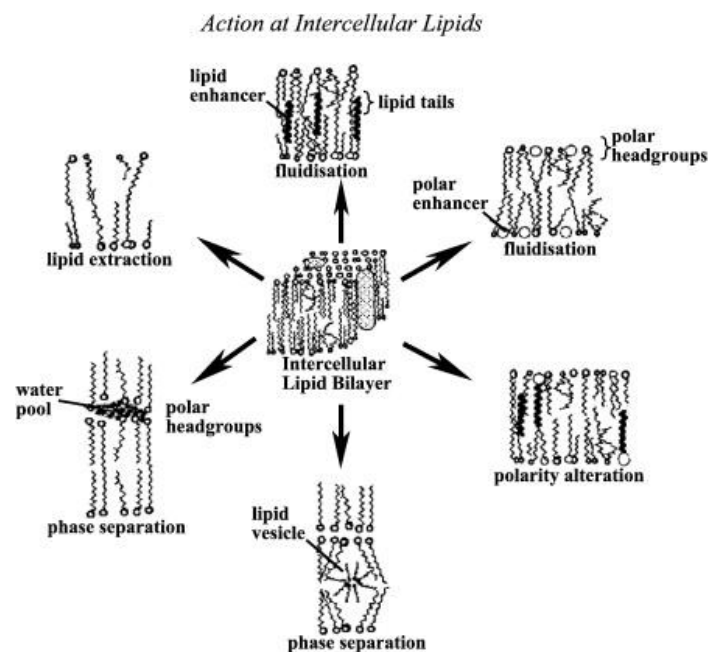


Abbildung 2.4: Interaktionsmöglichkeiten von Permeationsenhancern mit den interzellulären Lipiddoppelschichten des SC; Abbildung aus Williams und Barry [2004], dort modifiziert nach Menon und Lee [1998].

Eher lipophile Permeationsenhancer wie beispielsweise Fettsäuren können mit den lipophilen Kohlenstoffketten der interzellulären Lipide interagieren und durch Interkalation in die Bilayer eine Strukturaufweitung bewirken, wobei vor allem mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit cis-konfigurierten Doppelbindungen wegen ihrer sperrigen Molekülstruktur effektiv sind. Die resultierende Fluidisierung der normalerweise eng gepackten Lipidmatrix erleichtert die Diffusion anderer Moleküle und führt so zu verbesserter Permeation [Trommer und Neubert 2006].

Alkohole wirken auf mehreren Wegen permeationsfördernd, am besten untersucht ist

hier Ethanol [Trommer und Neubert 2006]. Ethanol kann die Löslichkeit eines Arzneistoffs im SC erhöhen und somit den Verteilungskoeffizienten eines Arzneistoffs zugunsten der Hornschicht verschieben. Da Alkohole dehydratisierend wirken, ist hier immer ein gewisser Wasseranteil nötig, da sonst ein gegenteiliger Effekt erzielt und die Permeation sogar behindert werden kann [Williams und Barry 2004]. Als flüchtige Substanzen können Alkohole nach der Applikation aus der Formulierung abdunsten, wodurch die thermodynamische Aktivität des gelösten Arzneistoffs erhöht werden kann. Eventuell wird so sogar kurzfristig ein übersättigter Zustand erreicht, der die Triebkraft für die Permeation zusätzlich erhöht [Williams und Barry 2004]. Da Ethanol auch selbst in der Lage ist, in das SC zu permeieren, ist außerdem das Mitführen anderer Moleküle mittels *solvent drag* möglich. Letztlich wird durch Extraktion von Lipiden auch die Porosität des SC erhöht, was das Eindringen von Stoffen in die Haut erleichtert [Williams und Barry 2004; Trommer und Neubert 2006]. Mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, welches häufig als Cosolvens eingesetzt wird, können ebenfalls in die Haut penetrieren und so lipophile Arzneistoffe, aber auch andere Enhancermoleküle, mittels *solvent drag* transportieren. So sind synergistische Effekte verschiedener Permeationsenhancer möglich, was beispielsweise für die Kombination von Propylenglykol und Ölsäure gezeigt wurde [Trommer und Neubert 2006].

Als weitere permeationsfördernde Stoffgruppe können Tenside die Lipide des SC solubilisieren [Williams und Barry 2004] und somit die Porosität des SC erhöhen. Meistens werden nichtionische Tenside eingesetzt, da sie im Vergleich zu ionischen Tensiden das geringste Hautirritationspotential haben [Lane 2013], wobei gleichzeitig der permeationsfördernde Effekt geringer ist [Williams und Barry 2004].

Neben den oben beschriebenen chemischen Permeationsenhancern ist die Permeationsverbesserung auf physikalischem Weg möglich. Entsprechende Verfahren umfassen das Einbringen von Arzneistoffen in die Haut mittels Ultraschall (Sonophorese), über Mikronadeln, Elektroporation und durch Anlegen eines leichten Stroms (Iontophorese) [Thong et al. 2007]. Auch wenn zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit keine Präparate mit den genannten Prinzipien auf dem deutschen Markt vorhanden waren, wurde nach Anwendung einer Ibuprofen-haltigen Creme zusammen mit Iontophorese ein beschleunigter Wirkeintritt im Vergleich zur klassischen topischen Behandlung festgestellt, während keine negativen Auswirkungen auf die Hautverträglichkeit beobachtet wurden [Fritzlär et al. 1993].

2.1.8 In vitro Untersuchung der Arzneistoffpermeation

Da das SC die Hauptbarriere für die Arzneistoffpermeation darstellt (Abschnitte 2.1.4 und 2.1.5) und die Diffusion des Arzneistoffs durch das SC in der Regel der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hautpermeation ist (Abschnitt 2.1.6), werden in vitro Permeationsuntersuchungen im Franz-Zell-Experiment (Abschnitt 3.2.8.3) häufig mit isoliertem SC durchgeführt. Vorteilhaft gegenüber der Verwendung von Hautproben mit lebenden Schichten ist außerdem die längere Haltbarkeit von SC. Trotzdem besteht nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf in vivo Bedingungen. Normalerweise hängt der Wassergehalt der äußeren Schichten des SC von der relativen Luftfeuchtigkeit der Umgebung ab, während die tieferen SC-Schichten einen Wassergehalt vergleichbar zur lebenden Epidermis haben, was in etwa SC bei einer Umgebungsfeuchte von 100 % entspricht. In vitro Permeationsexperimente finden häufig unter Okklusion statt, wobei Donor und Akzeptor meist einen hohen Wasseranteil enthalten, sodass eine starke, nicht physiologische Hydratation des SC vorliegt [Rieger 1993]. Unter realen Bedingungen ist zudem die Veränderung der quantitativen Zusammensetzung der Formulierung durch Abdunstung flüchtiger Bestandteile mit Änderung der Mikrostruktur wahrscheinlich, außerdem ist eine der Experimentdauer entsprechende Kontaktzeit zwischen Zubereitung und Formulierung nicht immer gegeben. Aufgrund der hohen intra- und interindividuellen Variabilität der Barriereigenschaften von SC [Southwell et al. 1984] sind vergleichende Untersuchungen an Hautspenden verschiedenen Ursprungs nur eingeschränkt möglich. Für Vollhaut wurde dennoch eine Korrelation zwischen in vitro und in vivo ermittelten Daten festgestellt [Franz 1975], und auch für Untersuchungen an isoliertem SC können in vitro Permeationsuntersuchungen nach Berücksichtigung der genannten Faktoren hilfreiche Erkenntnisse über Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffpermeation liefern. Der Arzneistoffflux kann hierbei einfach nach graphischer Auftragung der im Akzeptor quantifizierten flächenbezogenen permeierten Wirkstoffmenge über die Zeit als Steigung des Permeationsgraphen abgelesen werden.

2.1.9 Thermische Analyse von Stratum corneum mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie

Bei der thermischen Analyse von SC mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC = *differential scanning calorimetry*) wurden bis zu 4 charakteristische endotherme Phasenübergänge (Abbildung 2.5) beobachtet [van Duzee 1975; Golden et al. 1986].

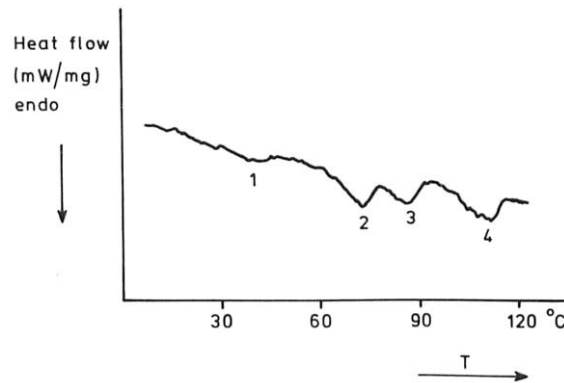


Abbildung 2.5: Thermische Phasenübergänge von SC (hydratisiert auf 20 % Wassergehalt), Abbildung aus Bouwstra et al. [1991b].

Während die beiden Phasenübergänge bei niedrigen Temperaturen ($T_1 \approx 35 - 40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $T_2 \approx 65 - 75 \text{ }^{\circ}\text{C}$) durch die Umwandlung von Lipiden verursacht werden und daher thermisch reversibel sind, handelt es sich bei den Phasenübergängen bei höheren Temperaturen ($T_3 \approx 80 - 85 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $T_4 \approx 95 - 107 \text{ }^{\circ}\text{C}$) um irreversible Vorgänge, da sie im Zusammenhang mit der Denaturierung von Proteinen stehen [van Duzee 1975]. Für den Phasenübergang T_1 wurde das Schmelzen von Sebumlipiden [Barry 1987] und die Umwandlung einer orthorhombischen (kristallin) zur Hexagonalformation (Gel) der Lipide diskutiert [Bouwstra et al. 1991b; Bouwstra et al. 1992]. Bei T_2 schmelzen die Lipidlamellen der Bilayerstrukturen [Barry 1987]. T_3 wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert - wahrscheinlich ist die Umwandlung von Lipid-Protein-Komplexen mit Übergang von lateral hexagonaler Packung in den ungeordneten Flüssigzustand [Bouwstra et al. 1992; Babita et al. 2006] unter vollständiger Auflösung der Bilayerstruktur [Barry 1987]. Dieser Phasenübergang ist nur unterhalb der Denaturierungstemperatur von Keratin ($105 \text{ }^{\circ}\text{C}$) reversibel [Bouwstra et al. 1991b]. Phasenübergang T_4 lässt sich der irreversiblen Denaturierung von intrazellulärem Keratin zuordnen [Barry 1987] und wurde nur bei einem Wassergehalt des SC von $> 15 \text{ } \%$ gefunden [Bouwstra et al. 1991a]. T_1 ist häufig nur klein und nicht immer vorhanden [Golden et al. 1986; Bouwstra et al. 1991a], weshalb zur Interpretation der Messdaten wegen der besten Reproduzierbarkeit in der Regel die Phasenübergänge T_2 und T_3 herangezogen werden. Die Ausprägung der Signale hängt auch von der Hydratisierung des SC ab, wobei mit steigendem Wassergehalt (bis $0,6 \text{ mg H}_2\text{O/mg SC}$) eine Schärfung und leichte Verschiebung der Signale zu niedrigeren Temperaturen beobachtet wurde [van Duzee 1975; Golden et al. 1986]. Als Grund wurde die Interaktion von Wasser mit den polaren Kopfgruppen der Lipide genannt, die zu einer Strukturaufweitung

zwischen den Kohlenstoffketten der Lipide und somit zur Erniedrigung der Phasenübergangstemperaturen führt [Golden et al. 1986], da nun weniger Energie für die Umwandlung nötig ist. Die Signalschärfung wurde durch das bei der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wasser und den Kopfgruppen entstehende Netzwerk und die somit größere Kooperativität während des Schmelzvorgangs erklärt [Golden et al. 1986]. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es folglich wichtig, das SC vor Beginn der Messung auf einen konstanten Wassergehalt zu hydratisieren.

Da die geordnete Lipidstruktur des SC maßgeblich zu dessen Barrierefunktion beiträgt (Abschnitt 2.1.4), führt eine Störung dieser Ordnung, sprich die Aufweitung der Lipidstruktur, zu einer erhöhten Permeabilität des SC [Ribaud et al. 1994], weshalb auch die Hydratation des SC die Fluxe der meisten Moleküle erhöht [Barry 1987]. Die Interaktion mit SC-Bestandteilen und die daraus resultierende Verschiebung der Phasenübergangstemperaturen ist neben Wasser auch für andere Komponenten zu erwarten (Abschnitt 2.1.7), weshalb über Veränderungen von T₂ und T₃ nach Behandlung des SC mit verschiedenen Stoffen oder Zubereitungen Informationen bezüglich des Ausmaßes der Wechselwirkungen einer Formulierung mit dem SC erhalten werden, wodurch ergänzende Erkenntnisse zu den Permeationsuntersuchungen möglich sind.

2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika

2.2.1 Einteilung und Pharmakologie von nichtsteroidalen Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden häufig auch als nichtsteroidale Antiphlogistika (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) bezeichnet und stellen eine Untergruppe der nichtopioiden Analgetika dar. Abbildung 2.6 nennt einige repräsentative Vertreter eingeteilt nach ihrer chemischen Grundstruktur.

Das Wirkprofil von NSAR ist analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch - typische Indikationen sind daher diverse Schmerzzustände [Mutschler et al. 2008a]. Das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ursprünglich für die Behandlung von Tumorschmerzen entwickelte Stufenschema [World Health Organization 1996], welches inzwischen als Leitlinie für die Behandlung aller Schmerzzustände Anwendung findet, sieht den Einsatz von NSAR auf allen drei Stufen zur Behandlung von leichten (Stufe 1), mäßig starken (Stufe 2 in Kombination mit schwachen Opioiden) bis starken Schmerzen (Stufe 3 in Kombination mit starken Opioiden) in

peroraler Form vor. Zur Linderung von beispielsweise Kopf- (einschließlich Migräne) oder Zahnschmerzen sind NSAR auch im Selbstmedikationsbereich erhältlich. Ein weiteres Einsatzgebiet ist außerdem die Schmerzbehandlung bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrose) oder entzündlich bedingten Nozizeptorschmerzen, die auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auftreten [Mutschler et al. 2008a]. Da bei letztgenannter Indikation insgesamt jedoch nur ein geringer Anteil aller eingesetzten NSAR angewendet wird, wird die Benennung der Stoffgruppe als „Antirheumatika“ heutzutage teilweise als obsolet angesehen. Ebenso wird die Zusammenfassung als „nichtsteroidale Antiphlogistika“ kritisiert, da zahlreiche nicht in diese Gruppe eingeschlossene Immunmodulatoren und Biologika ebenfalls antiphlogistisch wirken. Aufgrund ihres ausschließlichen Wirkmechanismus wird stattdessen der Begriff „COX-Inhibitoren“ empfohlen [Herdegen 2011]. Im Folgenden werden dennoch die traditionell gebräuchlichen Bezeichnungen NSAR und NSAID weiter verwendet.

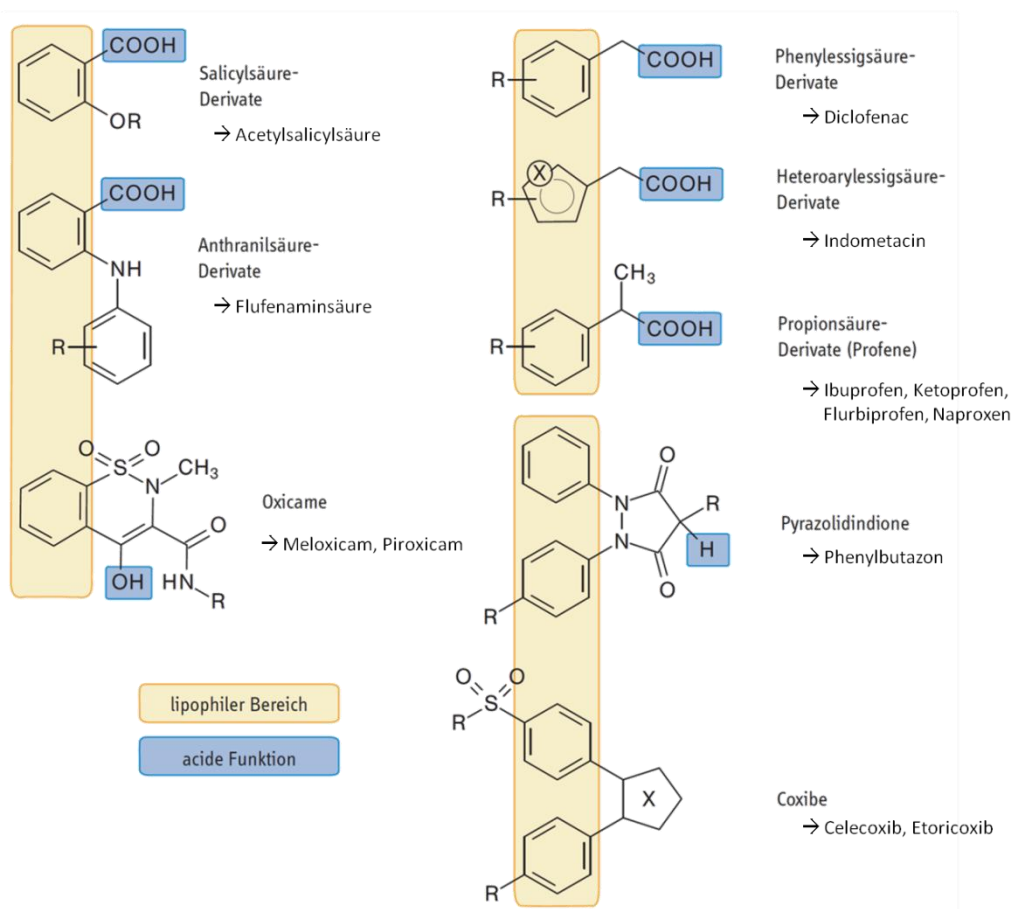


Abbildung 2.6: Einteilung von NSAR anhand ihrer chemischen Grundstruktur mit Substanzbeispielen; Abbildung modifiziert aus Steinhilber et al. [2010].

Der Wirkmechanismus von NSAR beruht auf einem Eingriff in die Prostaglandinbiosynthese (Abbildung 2.7). Diese körpereigenen Botenstoffe sind an der Vermittlung von Schmerz- und Entzündungsreaktionen sowie der Entstehung von Fieber beteiligt. NSAR bewirken die Hemmung sogenannter Cyclooxygenasen (COX). Hierbei handelt es sich um Enzyme, die die Umwandlung des physiologischen Substrates Arachidonsäure in Prostaglandinvorstufen katalysieren [Mutschler et al. 2008a]. Charakteristisch für NSAR ist eine saure Gruppe und ein lipophiler Molekülbereich in Form von mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten [Steinhilber et al. 2010], sodass eine amphiphile Struktur vorliegt (Abbildung 2.6). Diese Merkmale dienen der Imitation der Arachidonsäure (Abbildung 2.7 oben). Die saure Funktion ermöglicht zudem die Anreicherung der NSAR im entzündeten Gewebe, da dort ein im Vergleich zum umgebenden Milieu erniedrigter pH-Wert vorliegt [Steinhilber et al. 2010].

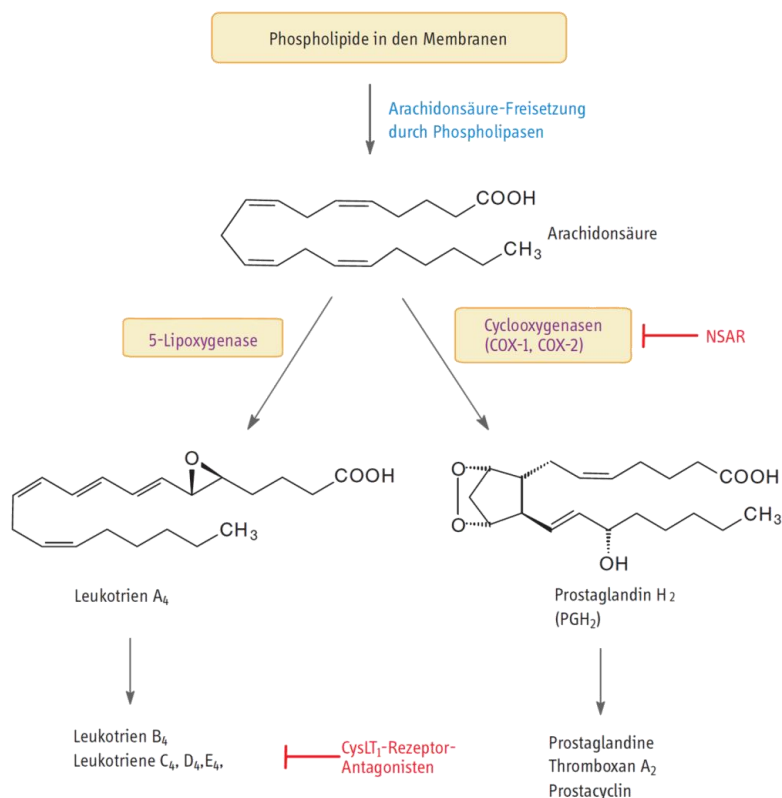


Abbildung 2.7: Prostaglandinbiosynthese und Angriffspunkt von NSAR; Abbildung aus Steinhilber et al. [2010].

Die beiden Isoformen COX-1 und COX-2 zeigen Unterschiede in der Lokalisation und der Expression. COX-1 wird konstitutiv exprimiert (= dauerhaft und gleichmäßig), während COX-2 neben der konstitutiven Expression in einigen Geweben (Nieren, Gehirn, Gefäßendothel) auch induzierbar ist und unter anderem bei

Gewebsschädigungen gebildet wird, woraus über die Prostaglandineffekte letztlich Entzündung, Fieber und Schmerzen resultieren. Bei der ehemals postulierten COX-3 soll es sich nach aktuellen Erkenntnissen um eine COX-1-Splice-Variante handeln, die aufgrund geringer Enzymaktivität von untergeordneter Bedeutung ist [Herdegen 2011]. Die gewünschte analgetische und antiinflammatorische Wirkung ist daher vor allem bei Hemmung der COX-2 zu erwarten, während COX-1 exprimierende Organe vermehrt von unerwünschten Wirkungen betroffen sind. Prostaglandine kommen ubiquitär im Körper vor, sodass ein Eingriff in den Prostaglandinstoffwechsel untrennbar mit verschiedenen Nebenwirkungen gekoppelt ist [Mutschler et al. 2008a]. Ein wesentlicher, schlimmstenfalls therapiebegrenzender Nachteil von NSAR ist deren Ulzerogenität. Die Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 (Prostacyclin) üben normalerweise einen protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut aus, indem sie einerseits die Bildung von Magenschleim anregen und andererseits die Säureproduktion verringern [Steinhilber et al. 2010]. Wird diese Schutzwirkung durch NSAR-Einsatz vermindert, kann es zu einer Reizung des Gastrointestinaltraktes kommen. Durch Erosionen und Perforation der Magenschleimhaut sind dann sogar Magenblutungen möglich [Mutschler et al. 2008a]. Ein weiterer unerwünschter Effekt von NSAR ist deren Nephrotoxizität, da die Prostaglandinsynthesehemmung eine Verminderung von Durchblutung und Filtrationsrate der Niere bewirkt. Durch verringerte renale Na-Ausscheidung und folglich verstärkte Wasserretention kann es zu Ödemen und Blutdruckanstieg kommen [Steinhilber et al. 2010]. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem Hautreaktionen, die Induktion von Asthmaanfällen und die Hemmung der Thrombozytenaggregation, was im Fall der Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (50 – 100 mg täglich) für die Thromboembolieprophylaxe auch therapeutisch genutzt wird. Wegen des Risikos für einen frühzeitigen Verschluss des Ductus Botalli sind NSAR während einer Schwangerschaft im letzten Trimenon kontraindiziert [Mutschler et al. 2008a].

Mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure, für die auch COX-unabhängige Effekte beobachtet wurden, unterscheiden sich die einzelnen NSAR vor allem in ihrer Pharmakokinetik. Die Pharmakodynamik, welche in einer unterschiedlichen COX-Präferenz besteht, bestimmt vornehmlich das Nebenwirkungsprofil. Diesbezüglich kann innerhalb der klassischen NSAR eine Unterteilung in präferenzielle COX-1-Inhibitoren (z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam) und präferenzielle COX-2-Inhibitoren (z. B. Diclofenac, Meloxicam) erfolgen

[Herdegen 2011]. Mit dem Ziel der Verminderung von Nebenwirkungen wurde mit den sogenannten Coxiben außerdem eine COX-2-selektive Wirkstoffklasse entwickelt. Es handelt sich hierbei um Verbindungen mit 10 – 100-fach stärkerer COX-2-Hemmung im Vergleich zur COX-1-Hemmung. Diese Substanzen wiesen in klinischen Untersuchungen zwar gute entzündungshemmende Eigenschaften und ein geringes ulzerogenes Potential vor, gleichzeitig traten aber durch die fehlende Thrombozytenaggregationshemmung kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf [Steinhilber et al. 2010]. Aufgrund von Risikomeldungen und folglich Sicherheitsbedenken gab es innerhalb dieser Stoffklasse weltweit Marktrücknahmen. Wenn im Folgenden der Begriff NSAR verwendet wird, sind hierunter vornehmlich die klassischen, unselektiven COX-Inhibitoren - wie oben beschrieben - zu verstehen. Diese werden vor allem in peroraler oder topischer Form angewendet. Zu den gängigsten Darreichungsformen zählen Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Säfte, wobei letztere vor allem in der Pädiatrie eine individuelle Dosierbarkeit gewährleisten. Zur externen Anwendung sind hauptsächlich Gele und Cremes, aber auch Pflaster und Sprays, verfügbar. Eine detaillierte Betrachtung NSAR-haltiger Dermatika wird in Abschnitt 2.2.4 vorgenommen.

2.2.2 Ibuprofen

Das NSAR Ibuprofen (IBU) ist seit 1969 auf dem deutschen Markt erhältlich [Morck 2002] und ist Mittel der Wahl bei mittelstarken Schmerzen, da es als gut verträglich und risikoarm angesehen wird [Herdegen 2011]. IBU gehört chemisch betrachtet zur NSAR-Untergruppe der Arylpropionsäurederivate, auch Profene genannt (Abbildung 2.6). Es handelt sich um eine schwache Säure mit einem pK_a -Wert von etwa 4,45 [Avdeef et al. 1998]. Abbildung 2.8 zeigt die entsprechende Strukturformel. Bei IBU handelt es sich bei dem S-Enantiomer (Dexibuprofen) um das Eutomer mit einer etwa 100-fach stärkeren COX-Hemmung [Steinhilber et al. 2010], weshalb Dex-IBU-haltige Präparate zur peroralen Einnahme (Deltaran[®], Dolomagon) erhältlich sind [Fachinformationsverzeichnis Deutschland, März 2015]. Bisher wurde allerdings nicht zweifelsfrei gezeigt, dass sich dadurch auch eine bessere Verträglichkeit und somit ein therapeutischer Vorteil ergibt [Herdegen 2011]. Häufiger wird das D,L-Lysin-Salz von IBU eingesetzt. Wegen der guten Wasserlöslichkeit (56,65 % bei Raumtemperatur [Stoye 1997]) und somit auch besseren Löslichkeit im Gastrointestinaltrakt im Vergleich zur freien Säure, welche praktisch wasserunlöslich ist (11,39 mg/l = 0,0011 % bei 25 °C [Caesar & Lorenz GmbH 2015]), sollen so nach

peroraler Einnahme schneller wirksame Plasmakonzentrationen erreicht werden, sofern keine gleichzeitige Nahrungsaufnahme erfolgt [Morck 2002].

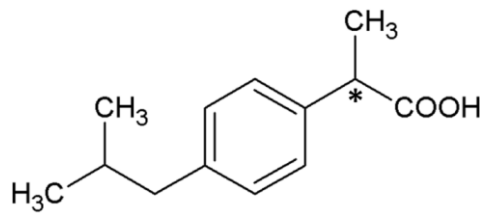


Abbildung 2.8: Strukturformel von IBU (Racemat).

IBU ist auch in Form von Gelen und Cremes erhältlich. In Abschnitt 2.1.6 wurde beschrieben, dass für eine optimale Hautpermeation ein Kompromiss hinsichtlich des Verteilungskoeffizienten eines Wirkstoffs notwendig ist. Der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient für IBU wird mit $\log P = 3,87$ angegeben [Caesar & Lorenz GmbH 2015] und liegt damit etwas oberhalb des experimentell ermittelten $\log P$ -Optimums von etwa 2,5 [Yano et al. 1986]. Trotzdem sollte in Form der undissoziierten freien Säure für IBU wegen seiner Lipophile die Permeation durch das SC erleichtert sein, während die bei physiologischem Gewebe-pH-Wert zu mehr als 99 % vorherrschende dissoziierte Form die Permeation durch die lebenden Gewebeschichten ermöglicht.

2.2.3 Indikationen und Stellenwert topischer NSAR

Aufgrund der leichten Anwendbarkeit und des gegenüber der peroralen Einnahme geringeren Risikos für gastrointestinale Nebenwirkungen (Abschnitt 2.2.1) spielen topische NSAR eine wichtige Rolle in der Behandlung von Verletzungen der Gelenke, Muskeln und Sehnen und werden daher häufig bei klassischen Sportverletzungen wie Prellungen, Stauchungen und Zerrungen eingesetzt. Auch wenn in den großen Gelenken durch externe Applikation keine therapeutisch wirksamen Konzentrationen erzielt werden, können die NSAR in die oftmals ebenso gereizten und schmerzenden gelenknahen Schichten penetrieren [Gondolph-Zink und Gronwald 1996; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2008]. Für die Behandlung einer aktivierten Arthrose oberflächennaher Gelenke wie im Knie und der Hand werden topische NSAR daher als Mittel erster Wahl in der Therapie akuter Schmerz- und Entzündungszustände genannt [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2008]. Die Arthrose ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung [World Health Organization 2003], mit 65 Jahren ist bereits ein Drittel aller Männer und die Hälfte der Frauen betroffen [Robert Koch-Institut 2010].

Es kommt zu degenerativen Veränderungen der Synovialgelenke (echte Gelenke) und folglich zu reaktiven hypertrophischen Veränderungen am Gelenkkopf [World Health Organization 2003; Mutschler et al. 2008b]. Letztlich resultieren Entzündungen, Schmerzen und Steifheit sowie schlimmstenfalls der Funktionsverlust der erkrankten Gelenke. Am häufigsten betroffen sind das Knie (Gonarthrose) oder die Hüfte (Coxarthrose), daneben können aber auch kleinere und mittlere Gelenke der Finger, Zehen oder Schultern erkranken [Mutschler et al. 2008b]. Eine kausale Therapieoption steht bisher nicht zu Verfügung, weshalb zu den Behandlungszielen die Symptomlinderung und die Verlangsamung der Progression degenerativer Veränderungen zählen.

Als topisch applizierbare Formulierungen sind derzeit vor allem die NSAR Ibuprofen und Diclofenac, aber auch Piroxicam, Indometacin und Ketoprofen, in verschiedenen Darreichungsformen auf dem deutschen Markt erhältlich (Abschnitt 2.2.4). Während die vier zuerst genannten Wirkstoffe auch bzw. vor allem im Rahmen der Selbstmedikation eingesetzt werden, wurden Ketoprofen-haltige Topika im Sommer 2012 vollständig der Verschreibungspflicht unterstellt. Der Grund hierfür war die Beobachtung teilweise schwer verlaufender fotosensitiver Reaktionen. Trotz weiterhin positiv beurteilten Nutzen-Risiko-Verhältnisses [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2011] wurden viele Präparate vom deutschen Markt zurückgezogen, sodass Ketoprofen-haltige Topika inzwischen nur noch von untergeordneter Relevanz sind.

Ein häufig genannter Kritikpunkt bei der Anwendung topischer Analgetika ist der Placeboeffekt, der bis zu 60 % der Gesamtwirkung ausmachen und durch den Kühleffekt der Grundlage sowie die Massage beim Einreiben der Formulierung bedingt sein soll [Steinmeyer und Kontinen 2006]. Zuletzt wurden diesbezüglich zwei umfassende Übersichtsarbeiten erstellt, in denen eine Vielzahl von Studien zur topischen Schmerztherapie akuter und chronischer Schmerzzustände ausgewertet und zusammenfassend beurteilt wurden [Massey et al. 2010; Derry et al. 2012]. Hinsichtlich der Anwendung verschiedener Darreichungsformen bei akuten Schmerzen nach Muskelzerrungen, Verstauchungen, Sport sowie Überbeanspruchung wurden von Massey et al. [2010] 47 randomisierte, doppelblinde Studien eingeschlossen. Für Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen und Piroxicam wurde eine vergleichbar gute Wirksamkeit mit Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen, nicht aber für Indometacin. Studien, die einen direkten Vergleich

verschiedener NSAR vornehmen, lagen nicht vor und die Datenlage für einen Vergleich von topischer mit systemischer Applikation wurde als unzureichend beurteilt. Lokale Nebenwirkungen der topischen NSAR-Anwendung umfassten vor allem milde Hautreaktionen (u.a. Rötungen, Juckreiz), die jedoch in einem mit der Placebobehandlung vergleichbaren Ausmaß auftraten. Die für NSAR nach peroraler Gabe typischen systemischen Nebenwirkungen in Form gastrointestinaler Reizungen wurden als vernachlässigbar eingestuft, da kein Unterschied zu Placebo gefunden wurde. Dies wurde dadurch erklärt, dass die Plasmakonzentration bei Anwendung von topischen NSAR in der Regel weniger als 5 % von derjenigen nach oraler Gabe betrug, während in den Zielgeweben ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration für eine COX-Inhibition erzielt wurden. Derry et al. [2012] bestätigten in ihrer Übersichtsarbeit über die Wirksamkeit topischer NSAR in der Behandlung chronischer Schmerzzustände die Ausführungen von Massey et al. [2010] grundsätzlich. Nach Auswertung von 34 randomisierten, doppelblinden Studien, in denen verschiedene NSAR-haltige Darreichungsformen untersucht wurden, wurde auch hier die Überlegenheit topischer NSAR insgesamt gegenüber Placebo festgestellt. Detaillierte Aussagen waren nur für den Wirkstoff Diclofenac möglich, dem eine vergleichbare Wirksamkeit in topischer und oraler Form in der Therapie der Knie- und Handgelenksarthrose bescheinigt wurde. Für andere NSAR war diesbezüglich die Datenlage durch zu geringe Studienzahlen unzureichend. Abweichend zu Massey et al. [2010] wurden häufiger (meist) leichte Hautreaktionen beobachtet, während gastrointestinale Nebenwirkungen auch hier nicht häufiger als bei Placebo und seltener als nach peroraler Gabe von NSAR auftraten. Beide Übersichtsarbeiten zeigen demnach, dass die Anwendung topischer NSAR eine wirksame und sichere Alternative zur systemischen Therapie akuter und chronischer Schmerzen und Entzündungen oberflächennaher Gewebe und Gelenke bietet und zur Verminderung von Nebenwirkungen beitragen kann, und bestätigen somit die Berechtigung dieser Applikationsform.

2.2.4 Galenik NSAR-haltiger Topika

In in vitro Permeationsexperimenten durch isoliertes humanes SC wurde gezeigt, dass Ausmaß und Geschwindigkeit der Permeation von NSAR stark von der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung und folglich auch der Mikrostruktur der Grundlage abhängen kann [Kriwet und Müller-Goymann 1995; Stoye et al. 1998; Schmid und Hoffmann 2010]. Daher findet in diesem Abschnitt

eine Betrachtung verschiedener galenischer Prinzipien zur Formulierung NSAR-haltiger Topika statt. Am häufigsten nachgefragt werden Gele oder Cremes, zusätzlich sind Sprühformulierungen und Pflaster vorhanden. Eine Übersicht über zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit in Deutschland erhältliche NSAR-haltige Dermatika mit Präparatebeispielen findet sich in Tabelle 8.1 im Anhang.

Bei den klassischen Gelzubereitungen handelt es sich meist um Hydrogele, deren Gerüststruktur aus einem Polymer wie Polyacrylsäure (Carbomer) oder Celluloseethern besteht. Durch den hohen Anteil an Wasser ist ein guter Kühleffekt, bedingt durch die entstehende Verdunstungskälte nach dem Auftragen der Zubereitung, zu erwarten, was sich synergistisch auf die Schmerzlinderung auswirken kann. Durch Zusatz flüchtiger Hilfsstoffe wie Alkohole (Ethanol, Isopropanol) kann die Kühlwirkung weiter verstärkt werden; zusätzlich können diese die Permeation der Arzneistoffe verbessern (siehe Abschnitt 2.1.7). In einem sogenannten Emulsionsgel (Voltaren®) befindet sich der Arzneistoff Diclofenac-Diethylamin vornehmlich in den im Gelgerüst (Polyacrylat) dispergierten Öltropfen. Die hydrophile und lipophile Phase des Gels sind durch eine dritte flüssigkristalline Grenzphase getrennt, die aus mehreren Schichten Emulgator und Wirkstoff, wovon beide amphiphile Eigenschaften besitzen, aufgebaut ist. Diese Grenzphase bewirkt durch die Verlangsamung der Arzneistoffdiffusion aus der dispersen öligen Phase hinaus einen Depoteffekt [Müller-Goymann 1996]. In anderen Emulsionsformulierungen (z. B. Diclo-ratiopharm® Schmerzgel, Diclac® Schmerzgel) ist der Wirkstoff größtenteils in phospholipidhaltigen Liposomen enthalten, wodurch die Permeation ebenfalls verbessert werden soll [Hexal AG 2005]. Vorteilhaft an Emulsionsgelen sind die hautpflegenden Eigenschaften der Ölkomponente. Außerdem verhindert diese gleichzeitig die Ausbildung eines starren Films beim Eintrocknen der Zubereitung auf der Haut, wodurch das sonst bei Hydrogelen auftretende Spannungsgefühl vermieden werden kann.

Eine weitere Besonderheit stellen die als Mikrogele bezeichneten Formulierungen dar. In den entsprechenden Präparaten liegt der Wirkstoff Ibuprofen vollständig gelöst vor. Das gelbildende, grenzflächenaktive Block-Copolymer Poloxamer 407 (Abschnitt 2.3.2.1) assoziiert in der wasserhaltigen Zubereitung zu Mizellen, die eine kubisch-flüssigkristalline Struktur (Abschnitt 2.3.2.2) ausbilden können [van Hemelrijck 2012]. Dies trifft vermutlich auch für die IBU-haltige Variation zu, konnte jedoch bisher nicht zweifelsfrei bestätigt werden. In Untersuchungen zur in vitro

Hautpermeation zeigte die Formulierung für IBU eine deutliche Überlegenheit gegenüber einer Öl-in-Wasser-Cremeformulierung mit gleichem Wirkstoffgehalt [Stoye 1997; Schmid und Hoffmann 2010].

Die Anwendung von Cremeformulierungen ist möglicherweise eine Alternative, um die Hautverträglichkeit bei der langfristigen Anwendung von topischen NSAR zu verbessern, da Gelformulierungen - wie bereits erwähnt – meist Alkohole enthalten, die die Haut austrocknen können. Im Fall der IBU-haltigen Cremes handelt es sich um Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen der Wirkstoff vor allem zu Gunsten der inneren lipophilen Phase verteilt vorliegt, weshalb zur Freisetzung des Wirkstoffs erst eine Umverteilung in die äußere hydrophile Phase nötig ist, was die bereits angesprochene Unterlegenheit gegenüber den Mikrogelen bei der in vitro Hautpermeation erklären kann.

Als Vorteil von Sprühformulierungen wird die einfache Handhabbarkeit des Sprays sowie die genaue Dosierbarkeit in Sprühstößen genannt. Hier ist unter anderem eine Diclofenac-Natrium-haltige Formulierung auf dem Markt erhältlich, bei der der Wirkstoff zusammen mit Phospholipiden zu Mischmizellen assoziiert vorliegt. Als Grundlage dient eine Wasser-Isopropanol-Mischung, die nach Aufsprühen auf die Haut verdunstet, wodurch die Mikrostruktur der Zubereitung verändert und der Wirkstoff freigesetzt wird [Ruß 2009]. Durch die höhere Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu den Gelformulierungen wurde für das Spray im Franz-Zell-Experiment mit isoliertem SC eine um den Faktor 3,6 größere permeierte Wirkstoffmenge erzielt, was die Erhöhung der Auftragemenge des Gels möglicherweise wieder ausgleichen könnte, da der Einfluss beider Formulierungen auf die Permeabilität des SC vergleichbar war [Schmid und Hoffmann 2010]. Bei anderen Sprühformulierungen entfällt durch einen hohen Alkoholanteil und das somit schnelle Eintrocknen auf der Haut das Einreiben der Zubereitung [ratiopharm GmbH 2014], was vorteilhaft für die Applikation auf schwer zugänglichen Körperzonen sein kann.

NSAR-haltige Pflaster sollen im Gegensatz zu den Opioid-haltigen Schmerzpflastern (Abschnitt 2.1.1) keine systemische, sondern eine lokale Schmerzlinderung hervorrufen. Durch Aufkleben direkt auf die betroffene Körperpartie wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigegeben, wodurch die Dosierintervalle verlängert sind und ein Pflasterwechsel je nach Anwendungsgebiet teilweise nur einmal täglich nötig ist [Humantis GmbH 2014], was sich günstig auf die Therapietreue des Patienten auswirken kann. Ebenso vorteilhaft ist, dass Kleidung

sofort angezogen werden kann, da nicht auf das Einziehen der Zubereitung gewartet werden muss.

Allgemein kann in der topischen Therapie mit NSAR die Anwendung von Okklusionsbedingungen hilfreich sein, da so der Wassergehalt im SC erhöht und die Permeation von Wirkstoffen verstärkt werden kann [Williams und Barry 2004; Trommer und Neubert 2006]. Bei den NSAR-haltigen Pflastern wird dies bereits durch die Applikationsform selbst bewirkt, während bei Anwendung halbfester Systeme eine Okklusion durch Abdeckung der Applikationsstelle mittels Verband möglich ist. Sofern die Zubereitung es hinsichtlich ihrer physikalischen Stabilität zulässt, kann außerdem eine Kühlschranklagerung des Präparates sinnvoll sein, um den Kühleffekt der Zubereitungen weiter zu unterstützen.

Abseits der klassischen Anwendungsgebiete topischer NSAR gibt es mit Solaraze® 3 % Gel (Almirall Hermal GmbH, D-Reinbek) eine Diclofenac-Natrium-haltige Formulierung zur Behandlung der aktinischen Keratose. Zusätzlich sind hier 2,5 % Hyaluronsäure-Natriumsalz als Trägersubstanz enthalten, die die Akkumulation von Diclofenac in den unteren Schichten der Epidermis fördern soll, da anders als in der Therapie von Muskel- und Gelenkschmerzen keine Wirkung in tiefer liegenden Geweben angestrebt wird. In einem Überblick über die diesbezüglich verfügbare wissenschaftliche Literatur [Almirall Hermal GmbH ohne Angabe Erscheinungsjahr] wird zusammengefasst, dass die Hyaluronsäure Wasser binden und so die Hornhaut aufweichen soll, wodurch der Wirkstoff leichter in die Haut penetrieren kann. Diclofenac soll hierbei von der Hyaluronsäure eingeschlossen vorliegen und so gezielt zum erkrankten Hautgewebe transportiert werden, da dort vermehrt Hyaluronsäure-bindende Rezeptoren vorhanden sind. Hierdurch sei die Ausbildung eines Wirkstoffdepots möglich. Der genaue Wirkmechanismus von Diclofenac hinsichtlich dieser Indikation ist nicht bekannt, es werden eine Apoptose-Induktion und antiangiogenetische Effekte durch COX-2-Hemmung mit entsprechend verminderter PGE₂-Synthese für die Anti-Tumor-Effekte des Wirkstoffs in Betracht gezogen. Zudem wurden COX-unabhängige hemmende Effekte auf die Tumorphiliferation postuliert [Adamson et al. 2002].

2.3 Entwicklung, Charakterisierung und Optimierung poloxamerbasierter Mehrkomponentensysteme zur topischen Anwendung

2.3.1 Entwicklung poloxamerbasierter Topika am Institut

In Abschnitt 2.2.4 wurde bereits über die hinsichtlich der in vitro Hautpermeation überlegenen Eigenschaften eines IBU-haltigen Mikrogels berichtet. Das entsprechende Produkt doc[®] Ibuprofen Schmerzgel (Hermes Arzneimittel GmbH, D-Großhesselohe/München) enthält neben dem Wirkstoff IBU und dem Gelbildner und Lösungsvermittler Poloxamer 407 (POX, Abschnitt 2.3.2) die Hilfsstoffe Wasser, Isopropanol (IPA), den Lösungsvermittler Dimethylisosorbid (DMIS, Abbildung 2.9), Mittelkettige Triglyceride (MKT) als lipophile Komponente sowie geringe Mengen der ätherischen Öle Lavendelöl und Bitterorangenblütenöl.

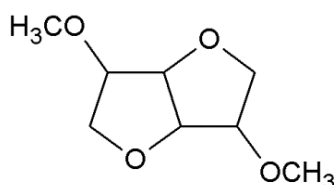


Abbildung 2.9: Strukturformel von DMIS.

Für das zu doc[®] analoge Produkt Dolgit[®] Mikrogel zeigte Stoye [1997] anhand von Permeationsuntersuchungen durch isoliertes humanes SC gegenüber einer O/W-Cremeformulierung eine Fluxsteigerung um etwa den Faktor 3. Winkler [2005] setzte die Zubereitung wegen ihrer guten Hautpermeation als vielversprechende Grundlage für die Einarbeitung des Arzneistoffs 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und dessen Butylester ein und stellte einen permeationsfördernden Effekt fest. Da ihm nur die Bestandteile, nicht aber die exakte quantitative Zusammensetzung des Mikrogels bekannt waren, stellte er einige Variationen mit den entsprechenden Komponenten her. Ohne Zusatz von IBU gelangen ihm jedoch nur flüssige Zubereitungen und er erzielte bei Permeationsuntersuchungen keine Steigerung des IBU-Fluxes gegenüber dem Fertigarzneimittel. Grüning [2007] setzte die Arbeiten von Winkler fort, wobei die Hilfsstoffkomponenten des Referenzarzneimittels unter Ausschluss der ätherischen Öle so variiert wurden, dass ohne Zusatz von IBU halbfeste Systeme resultierten. In Abweichung zum Referenzprodukt verwendete sie Miglyol[®] 840 (MIG = Propylenglykol Dicaprylat/Dicaprat) statt Miglyol[®] 812 (MKT = Mittelkettige Triglyceride). Nach Vorversuchen legte sie geeignete Mischungsverhältnisse der

5 Hilfsstoffkomponenten fest und rezeptierte dann Teile eines pseudoternären Mischungs-dreieckes, um den Einfluss der quantitativen Zusammensetzung auf verschiedene Eigenschaften der Zubereitungen zu untersuchen, wobei sie einen über den additiven Effekt hinausgehenden synergistischen Einfluss aller Hilfsstoffe auf die Arzneistoffpermeation feststellte. Eine herausragende Komposition mit guter 5-ALA-Permeation wurde aufgrund ihrer reversiblen Thermogelieigenschaften (Abschnitt 2.3.2.3) als Thermogel bezeichnet (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Zusammensetzung von Thermogel [Grüning und Müller-Goymann 2006].

Komponente	% (m/m)
POX	12,5
MIG	12,5
IPA	12,5
DMIS	12,5
Wasser	50,0

Das vollständige pseudoternäre Mischungs-dreieck wurde dann von van Hemelrijck [2012] erstellt und charakterisiert. Zusätzlich zu 5-ALA setzte er als Wirkstoff Lidocain ein. Lusiana [2012] verwendete in ihrer Arbeit das Antimykotikum Terbinafinhydrochlorid und ersetzte MIG wieder durch MKT, wobei keine Veränderungen des makroskopischen Erscheinungsbildes und physikochemischer Eigenschaften der Systeme festgestellt wurden [Lusiana und Müller-Goymann 2011]. Für die Terbinafinhydrochlorid-Permeation durch Hufe als Nagelmodell zeigte sie für Thermogel eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber einer etablierten Arzneibuchgrundlage, einem kommerziell erhältlichen Gelprodukt und einem einfachen Poloxamer-Hydrogel. In aktuellen Arbeiten findet derzeit nun die Untersuchung Antimykotika-haltiger Systeme nach Austausch von DMIS gegen Propylenglykol statt, um dessen Eignung als alternativen Hilfsstoff zu überprüfen [Täuber und Müller-Goymann 2014, 2015].

Für diese Arbeit wurden bewusst andere als die von Grüning [2007] etablierten Mischungsverhältnisse gewählt, außerdem fand eine Rückkehr zum Arzneistoff IBU statt. Da Grüning [2007] und van Hemelrijck [2012] bereits feststellten, dass die Arzneistoffpermeation durch Variation der Zusammensetzung noch weiter gesteigert werden kann, wurde in dieser Arbeit die quantitative Zusammensetzung der Hilfsstoffe weiter variiert mit dem Ziel einer geeigneten, stabilen Formulierung und einer dem Fertigarzneimittel doc[®] überlegenen IBU-Permeation.

2.3.2 Poloxamere

2.3.2.1 Physikochemische Eigenschaften von Poloxamer 407

Poloxamer 407 (POX) gehört zur Gruppe der Ethylenoxid (EO)-Propylenoxid (PO)-Blockcopolymeren, welche häufig auch mit ihren Handelsnamen wie Pluronic®, Lutrol®, Kolliphor™ P oder Synperonic® bezeichnet werden. Ihre molekulare Struktur (Abbildung 2.10) besteht aus einer Triblock-Anordnung der allgemeinen Formel $\text{EO}_x\text{-PO}_y\text{-EO}_x$ [Dumortier et al. 2006] mit $x = 101$ und $y = 56$ für POX 407 [BASF 2013].

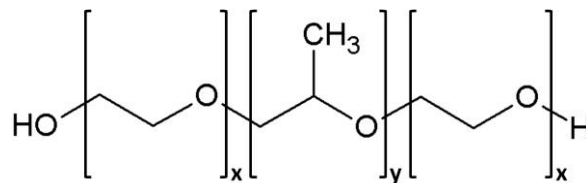


Abbildung 2.10: Allgemeine Strukturformel der Poloxamere.

Die Nomenklatur der Poloxamere gibt Auskunft über ihre genaue chemische Struktur. So ergibt am Beispiel von POX 407 die letzte Ziffer multipliziert mit 10 den relativen Massenanteil der Ethylenoxideinheiten in Prozent (hier 70 % m/m), während die ersten beiden Ziffern multipliziert mit 100 die durchschnittliche Molekülmasse des Propylenoxidblocks nennen (hier 4000 g/mol) [Reintjes 2011]. Je nach Molekulargewicht und Verhältnis der Polymerblöcke können die Poloxamere in flüssiger, pastöser und fester Form vorliegen [Dumortier et al. 2006]. Bei POX 407 handelt es sich um einen weißen Feststoff mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 12600 g/mol (9840 – 14600) [Kabanov et al. 2002; Reintjes 2011] und einem Schmelzpunkt von 56 °C [Schmolka 1972]. In wässriger Lösung werden bei Raumtemperatur (25 °C) ab einer POX 407-Konzentration von etwa 20 % Gele ausgebildet [Schmolka 1972]. Poloxamere besitzen durch ihre amphiphile Struktur (HLB-Wert von POX 407 = 22 [Kabanov et al. 2002]) oberflächenaktive Eigenschaften und können durch Ausbildung mizellarer Strukturen hydrophile und hydrophobe Arzneistoffe solubilisieren [Dumortier et al. 2006]. Außerdem weisen sie - wenn überhaupt - nur ein geringes Irritationspotential und Toxizität auf [Schmolka 1972; Gilbert et al. 1986; Shin et al. 2000] und sind daher gut geeignet zum Einsatz für pharmazeutische Zwecke, wo sie beispielsweise als Gelbildner, Lösungsvermittler, Verdickungsmittel und Suspensionsstabilisatoren in zahlreichen

Applikationsformen verwendet werden [Dumortier et al. 2006; Escobar-Chávez et al. 2006].

2.3.2.2 Assoziationsverhalten amphiphiler Substanzen

Poloxamere sind in wässrigen Mehrstoffgemischen aufgrund ihrer amphiphilen Struktur dazu in der Lage, die Grenzflächenspannung zu verringern und darüber hinaus sogenannte lyotrope Assoziationskolloide zu bilden. Hierzu sind in der Literatur zahlreiche Beispiele zu finden [Wanka et al. 1994; Alexandridis et al. 1995; Mortensen 1996; Svensson et al. 1998; Liu und Chu 2000; Ivanova et al. 2002; Muzzalupo et al. 2010]. Die auch als lyotrope Flüssigkristalle bezeichneten Zustände nehmen abhängig von der Konzentration des Amphiphils unterschiedliche Gestalt an. Der Begriff Flüssigkristall bezieht sich hierbei auf die Eigenschaft der Moleküle, in den Assoziaten eine gewisse Ordnung wie in einem Kristallgitter anzunehmen, wobei sie ähnlich wie in einer Flüssigkeit beweglich sind und ein dynamischer Austausch von Molekülen möglich ist.

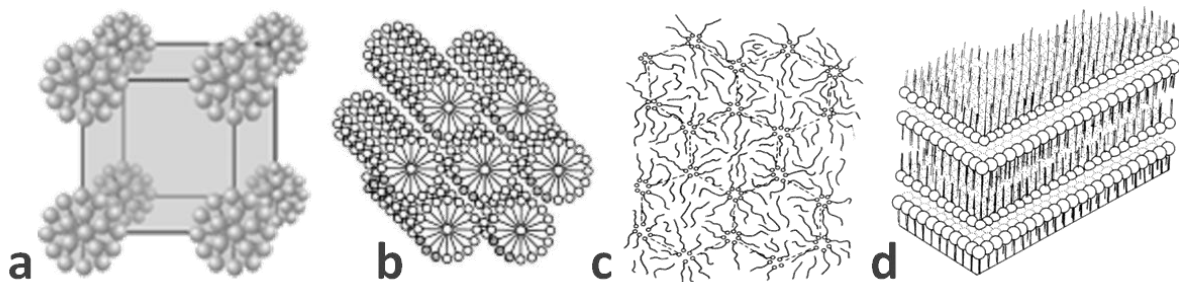


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung flüssigkristalliner Strukturen a. kubisch primitiv, b. hexagonal, c. invers hexagonal, d. lamellar; Abbildung a modifiziert aus Blunk et al. [2006], b – d aus Bauer et al. [2006].

Während in einer mizellaren Lösung eines Amphiphils die einzelnen Assoziante noch ungeordnete Bewegungen, größtenteils ohne wechselseitige Interaktion, ausführen können, nimmt mit zunehmender Konzentration auch die gegenseitige Beeinflussung der Mizellen zu, bis sich eine dichte Kugelpackung ausbildet. Dieser Zustand wird als kubisch-flüssigkristalliner Zustand (Abbildung 2.11 a) bezeichnet und wird auch bei den bereits in Abschnitt 2.2.4 angesprochenen Mikrogelen vermutet. Diese Tensidgele sind optisch isotrop und daher glasklar. Da ein Resonanzeffekt im hörbaren Bereich wahrnehmbar ist, werden sie auch „Ringing“- oder Brummgele genannt [Bauer et al. 2012a]. Bei Erhöhung der Amphiphilkonzentration kann ab einer gewissen Packungsdichte auch die Verformung der Mizellen unter Ausbildung von zylinderförmigen Assoziaten stattfinden, was als hexagonaler Flüssigkristall

bezeichnet wird (Abbildung 2.11 b). In wässrigem Medium sind die hydrophilen hydratisierten Tensidkopfgruppen nach außen gerichtet, in ölgiger Lösung kann der Inverszustand eingenommen werden (Abbildung 2.11 c). Wird die Tensidkonzentration noch weiter erhöht, kann sich eine Lamellarstruktur (Abbildung 2.11 d) ausbilden. Das Wasser befindet sich dort in den polaren Zwischenschichten der Assoziate.

Während der kubisch-flüssigkristalline Zustand eine Periodizität in alle drei Raumrichtungen aufweist, liegt beim hexagonalen Flüssigkristall durch die unterschiedliche Zylinderlänge nur eine 2-D-Periodizität vor. Die Lamellarphase zeigt Periodizität lediglich in eine Raumrichtung [Bauer et al. 2012a]. Unter dem Polarisationsmikroskop erzeugen die Hexagonal- und Lamellarphase aufgrund dieser optischen Anisotropie, wodurch die Schwingungsebene des linear polarisierten Lichtes verändert wird, charakteristische Hell-Dunkel-Erscheinungen, die mit Hilfe eines Lambda-Plättchens in Farbeindrücke umgewandelt werden. Hexagonalphasen ergeben flächige oder wolkenartige Texturen, während bei Lamellarphasen meist streifige Texturen (*oily streaks*) und sogenannte Malteser-Kreuze beobachtet werden.

2.3.2.3 Thermogelieverhalten wässriger Poloxamer-Systeme

Wässrige Poloxamer-Lösungen können in Abhängigkeit der Temperatur ihre kolloidale Struktur verändern (Abschnitt 2.3.2.2) [Wanka et al. 1994] und dabei reversible Gelstrukturen ausbilden (Abbildung 2.12).

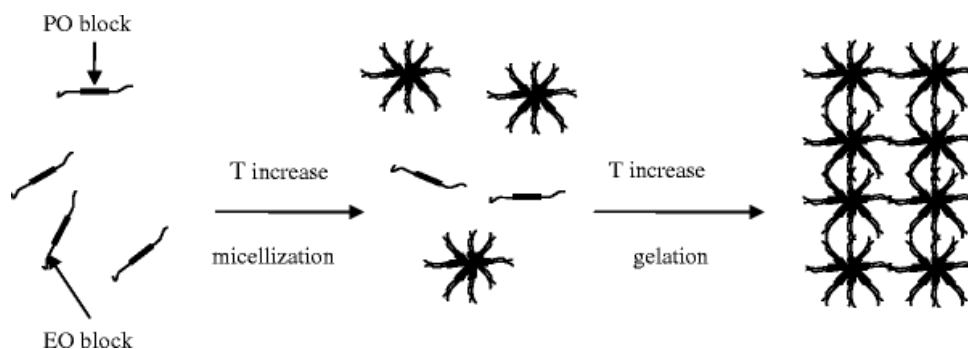


Abbildung 2.12: Temperaturabhängiges Assoziationsverhalten von Poloxameren in Wasser; Abbildung aus Escobar-Chávez et al. [2006].

Die als Thermogelierung bezeichnete Eigenschaft hängt mit der chemischen Struktur des Polymers zusammen (Abbildung 2.10). Poloxamere bestehen aus hydrophilen Ethylenoxideinheiten und lipophileren Propylenoxideinheiten. In Wasser findet zunächst eine Hydratation unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen statt. Bei Temperaturerhöhung kommt es zu einer Verminderung der Bindungskräfte dieser

Wasserstoffbrückenbindungen und somit zur Dehydratation vorzugsweise der Propylenoxidblöcke. Durch diese Hydrophobisierung findet die Assoziation der lipophilen Propylenoxideinheiten zu Mizellen und bei weiterer Temperaturerhöhung und ausreichender Poloxamer-Konzentration (wässrige POX 407-Lösungen zeigen Thermogelierung in Konzentrationen von 20 - 30 %) die Ausbildung eines Gelgerüsts aus dicht gepackten Mizellen statt. Dieser Gelierungsprozess ist bei erneuter Temperaturabsenkung vollständig reversibel [Mortensen und Pedersen 1993; Dumortier et al. 2006; Escobar-Chávez et al. 2006]. Der Thermogelierungspunkt (TGP) einer Zubereitung, also diejenige Temperatur, bei der diese Sol-Gel-Umwandlung stattfindet, kann mittels Oszillationsrheologie bestimmt werden (Abschnitt 3.2.13.2).

3 Material und Methoden

3.1 Material

POX, MKT, DMIS und IBU wurden von Dolorgiet (D-Sankt Augustin) zur Verfügung gestellt und IPA von Acros Organics (B-Geel) verwendet. Wasser wurde – sofern in den folgenden Abschnitten nicht anders beschrieben – in bidestillierter Qualität eingesetzt.

Das Fertigarzneimittel doc[®] Ibuprofen Schmerzgel (doc[®], Hermes Arzneimittel GmbH, D-Großhesselohe/München) wurde entweder in einer öffentlichen Apotheke gekauft oder von der Hermes Arzneimittel GmbH zur Verfügung gestellt. ibutop[®] Creme (Deutsche Chefaro Pharma GmbH, D-Waltrup) wurde ausschließlich über öffentliche Apotheken bezogen.

Alle weiteren verwendeten Materialien sind bei den Methodenbeschreibungen in den entsprechenden Unterkapiteln von Abschnitt 3.2 zu finden.

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei allen Prozentangaben um Massenprozent (m/m).

3.2 Methoden

3.2.1 Zusammensetzung und Nomenklatur der Systeme

Die Komponenten der in dieser Arbeit untersuchten Zubereitungen wurden in Anlehnung an die Formulierungen nach Grüning und Müller-Goymann [2008] sowie van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] gewählt. Abweichend wurde anstelle des dort verwendeten Miglyol[®] 840 (MIG) ausschließlich Miglyol[®] 812 (MKT) eingesetzt, sodass in den Grundlagen – mit Ausnahme der Duftstoffe Lavendelöl und Bitterorangenblütenöl – identische Bestandteile wie in der Referenzzubereitung doc[®] Ibuprofen Schmerzgel enthalten waren und es sich daher in der Regel um 5-Komponentensysteme aus POX, MKT, IPA, DMIS und Wasser handelte. Die Benennung der Zubereitungen erfolgte in Bezug auf die von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] entwickelte Nomenklatur und wird im Folgenden an Beispielen erläutert:

3020_12 - Die zu Beginn stehenden 4 Ziffern kennzeichnen die quantitative Zusammensetzung der Grundlage. Die ersten beiden Zahlenwerte geben den Massenanteil an POX und MKT (im Verhältnis 4:1) an, der in diesem Beispiel

zusammen 30 % ausmacht. Die anderen beiden Ziffern nennen den Massenanteil an IPA und DMIS (hier zusammen 20 %). Der Rest der Formulierung besteht dementsprechend aus Wasser (hier 50 %). Die letzten 2 Ziffern kennzeichnen die in dieser Arbeit durchgeführten Variationen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS, die in Tabelle 3.1 dargestellt sind. Im Zuge der Einarbeitung von IBU wurde eine erweiterte Nomenklatur verwendet, z. B. 5I3020_12. Dies bedeutet, dass 5 % IBU in die Grundlage 3020_12 eingearbeitet wurde.

Unter der Bezeichnung „Thermogel“ (TG) ist das System 2525 aus dem pseudoternären Mischungsdiagramm nach Grüning und Müller-Goymann [2008] (in dieser Arbeit jedoch unter Verwendung von MKT statt MIG) zu verstehen.

Tabelle 3.1: Erläuterung von Nomenklaturbeispielen in Anlehnung an van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011]: Variation der Mischungsverhältnisse und quantitative Zusammensetzung.

Beispielnomenklatur	Mischungsverhältnis		Massenanteil		
	POX:MKT	IPA:DMIS	POX:MKT	IPA:DMIS	Wasser
POX3020	4:1	1:1	30 (24:6)	20 (10:10)	50
3020_12	4:1	1:2	30 (24:6)	20 (6,7:13,3)	50
3020_21	4:1	2:1	30 (24:6)	20 (13,3:6,7)	50

3.2.2 Herstellung der Formulierungen

Zur Herstellung der Formulierungen wurden zuerst die festen Stoffe (POX, ggf. IBU) und anschließend die flüssigen Komponenten (MKT, DMIS, Wasser und IPA in der hier aufgeführten Reihenfolge) in handelsübliche Unguator®-Kruken (GAKO® Direkt GmbH, D-Bamberg) eingewogen. Die Mischung wurde dann für etwa 1,5 Minuten bei 1450 rpm mit einem Cito Unguator® 2000 (GAKO® Konietzko GmbH, D-Bamberg) gerührt [Grüning und Müller-Goymann 2008]. Unmittelbar nach der Herstellung erfolgte – sofern in folgenden Abschnitten nicht anders beschrieben – die Abfüllung in Glasgefäße (Glasart I Ph.Eur.), welche sogleich mit einem Chlorbutylstopfen und einer Bördelkappe (alles über Zscheile und Klinger GmbH, D-Hamburg) dicht verschlossen wurden. Vor der Durchführung anschließender Untersuchungen erfolgte die Lagerung der Zubereitungen für mindestens 24 Stunden in einem Klimaraum bei 20 °C, um die Equilibrierung der Mikrostruktur zu gewährleisten [Grüning 2007]. Sofern die Zubereitungen am Folgetag der Herstellung untersucht wurden (z. B. hinsichtlich Permeation, Rheologie), fand die Equilibrierung ohne Umfüllschritt in der dicht verschlossenen Unguator®-Kruke statt.

3.2.3 Makroskopische Charakterisierung

Die makroskopische Beurteilung der Formulierungen wurde hinsichtlich Konsistenz, Farbe und Homogenität vorgenommen. Die Charakterisierung erfolgte dabei mittels einfacher Durchsicht durch die transparenten Glasgefäße sowie ggf. durch Ausstreichen der Proben auf einem Objektträger. Unterschieden wurde in Anlehnung an van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] zwischen den Kategorien flüssig, gelig, cremig, pastös und fest. Als gelig wurden klare bis weißlich/trübdurchscheinende halb feste Formulierungen bezeichnet, unter cremigen Zubereitungen waren weiße halb feste Formulierungen zu verstehen. Als pastös wurden weiße halb feste Zubereitungen von sehr fester Konsistenz definiert, die kaum oder nicht mehr streichfähig waren. In Abbildung 3.1 sind Beispiele für das makroskopische Erscheinungsbild von Formulierungen dargestellt.



Abbildung 3.1: Makroskopische Charakterisierung von Beispiel-Zubereitungen: a. cremig b. cremig bis gelig c. gelig.

Sofern auf das Vorhandensein eines Ringing-Effekts geprüft wurde, wurde dies durch Klopfen des mit Zubereitung gefüllten Glasgefäßes oder der Kruke auf einer festen Unterlage untersucht. Da das Auftreten bzw. die Ausprägung des Ringing-Effekts stark von den Untersuchungsbedingungen (Temperatur, Probenvolumen, subjektive Einschätzung) abhängig war, wurde dieser nur eingeschränkt für die Charakterisierung der Zubereitungen herangezogen.

3.2.4 Polarisationsmikroskopie

Die polarisationsmikroskopischen Untersuchungen erfolgten an einem Fotomikroskop Leica DMLM (Leica Microsystems, D-Wetzlar) mit Olympus DP12-Kamera (Olympus Europa GmbH, D-Hamburg) und Olympus DP Soft Bildverarbeitungsprogramm (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, D-Münster) unter Verwendung eines Lambda-Plättchens. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde vor allem auf Kristalle geachtet, die aber ebenso wie mikroskopisch erkennbare Öltröpfchen nicht als Inhomogenität gewertet wurden, solange das

System makroskopisch homogen erschien. Als anisotrop wurde eine Zubereitung bezeichnet, wenn die Grundlage anisotrope kristalline (POX) oder flüssigkristalline Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop zeigte, aber nicht, wenn ungelöste IBU-Kristalle vorlagen.

3.2.5 Transmissionselektronenmikroskopie nach Gefrierbruchreplikation

3.2.5.1 Gefrierbruchreplikation schockgefrorener Proben

Verwendet wurde eine Gefrierbruchanlage BAF 400 der Balzers AG (LI-Balzers). Nachdem die Proben in schmelzendem Stickstoff (-210 °C) schockgefroren wurden, erfolgte die Gefrierbrechung bei -100 °C und $10^{-6} - 10^{-7}$ bar. Anschließend wurde die aufgebrochene Probe mit Platin-Kohle in einer Schichtdicke von 2 nm unter einem Winkel von 45 ° belegt. Die Stabilisierung erfolgte über Bedampfung mit reiner Kohle unter einem Winkel von 90 °. Zur Ablösung und Reinigung der Replika wurde ein Chloroform/Methanol-Gemisch (1:1) und Wasser eingesetzt.

3.2.5.2 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Transmissionselektronenmikroskopie erfolgte an einem TEM Zeiss Leo 922 Omega (Leo Elektronenmikroskopie GmbH, D-Oberkochen), betrieben bei 200 kV. Bei der Kamera handelte es sich um ein Proscan CCD Kamerasystem (Proscan GmbH, D-Lagerlechfeld), die Bildverarbeitung erfolgte mit dem iTEM-Bildverarbeitungsprogramm der Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (D-Münster).

3.2.6 Stabilitätsuntersuchungen der wirkstofffreien Systeme

Zur Untersuchung der Lagerstabilität wurden die Zubereitungen unmittelbar nach der Herstellung in 2 ml-Glasgefäße abgefüllt und mit einem Stopfen und einer Bördelkappe dicht verschlossen. Die Lagerung erfolgte nach ICH-Richtlinie Q1A(R2) [European Medicines Agency 2003] in einem Klimaschrank bei 30 °C. Es wurden Proben für die Zeiträume 1 Woche, 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 4 Monate, 6 Monate und 12 Monate eingelagert, wobei 1 Monat einen Zeitraum von 4 Wochen umfasste. Die Untersuchung der Proben erfolgte dann wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben. Makroskopisch eindeutig inhomogene Zubereitungen wurden nach dem erstmaligen Auftreten der Instabilität zum nächsten Beobachtungszeitpunkt erneut untersucht und bei Bestätigung der Instabilität für die weiteren Lagerzeiträume nicht berücksichtigt, sodass ggf. anschließend auftretende Veränderungen nicht mehr vermerkt wurden. In Abschnitt 4.1 wird zur besseren

Übersichtlichkeit nur die Lagerung über 1 Tag (20 °C) und 12 Monate (30 °C) dargestellt.

3.2.7 Bestimmung der IBU-Löslichkeit und Stabilitätsuntersuchungen an IBU-haltigen Formulierungen

3.2.7.1 Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit

Die Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit erfolgte für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2). Hierzu wurden wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben jeweils 10 g Formulierung hergestellt, wobei der IBU-Gehalt in 0,5 %-Schritten variiert wurde. Anschließend fand eine Equilibrierung für 24 Stunden in der dicht verschlossenen Unguator®-Kruke statt. Als Sättigungslöslichkeit wurde der niedrigste IBU-Gehalt definiert, bei dem IBU-Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop sichtbar waren.

3.2.7.2 Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme

Die nach Methode 3.2.7.1 ermittelten Werte dienten als Orientierung für die folgenden Untersuchungen, bei denen in Systeme beider Mischungsdreiecke 5 bzw. 10 % IBU eingearbeitet und das makroskopische und mikroskopische Erscheinungsbild beurteilt wurden. Es wurden Zubereitungen aus dem wirkstofffrei halbfesten sowie aus dem wirkstofffrei flüssigen Bereich und dem Grenzbereich halbfest/flüssig ausgewählt. Da ein synergistischer Effekt aller Komponenten auf die in vitro Permeation durch isoliertes humanes SC nachgewiesen wurde [Grüning 2007], wurden nur Systeme rezeptiert, die alle Bestandteile des Mischungsdreiecks enthielten. Ein Ziel dieser Arbeiten war die Erhöhung der IBU-Konzentration, weshalb möglichst das höher konzentrierte System hergestellt wurde und daher teilweise keine Daten für die 5 %-igen Zubereitungen vorliegen. Die Untersuchung der Proben hinsichtlich ihres mikroskopischen und makroskopischen Erscheinungsbildes erfolgte nach 24 h Lagerung bei 20 °C sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten Lagerung bei 30 °C in dicht verschlossenen Glasgefäßen (vergleiche Abschnitt 3.2.6). In Abschnitt 4.2.2 dargestellt sind die pseudoternären Mischungsdreiecke für die Lagerzeiträume 1 Tag, 6 Monate und 12 Monate. Konsistenzveränderungen der Proben (z. B. Verfestigung, Verflüssigung) wurden hier anders als bei den wirkstofffreien Formulierungen zur Vereinfachung der Darstellung nicht als Inhomogenität gewertet. Als flüssig wurden dünnflüssige bis hochviskose Systeme bezeichnet, sobald sie beim Neigen des Lagergefäßes fließfähig waren. Als anisotrop wurden nur

anisotrope flüssigkristalline Strukturen oder POX-Kristalle gewertet, nicht jedoch IBU-Kristalle.

3.2.7.3 Stabilitätsuntersuchungen der IBU-haltigen Einzelkomponenten

Zur Untersuchung der Ursache einer bei IBU-haltigen Systemen beobachteten Gelbfärbung (Abschnitt 4.2.2.4) wurden weitere Lagerproben hergestellt, bei denen jeweils 5 und 10 % IBU mit den Einzelkomponenten IPA und DMIS gemischt wurden. Die Proben wurden in luftdicht verschlossene Glasgefäße gefüllt und bei 30 °C gelagert. Nach den Lagerzeiträumen 0 Tage, 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate wurden Chromatogramme ($n = 3$) mittels Hochleistungsflüssigchromatographie aufgenommen (Methode in Abschnitt 3.2.10), wobei etwa 50 mg Probe, genau gewogen, in einem Messkolben mit Acetonitril (für Lagerzeitraum 0 Tage) bzw. – zur Optimierung der Signalform im Chromatogramm – Wasser:Acetonitril (45:55 (V:V)) (ab Lagerzeitraum 1 Woche) gelöst, auf 10,0 ml aufgefüllt und die Lösung anschließend mittels Hochleistungsflüssigchromatographie quantifiziert wurde. Die Wahl des Lösemittels hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis der Gehaltsbestimmung (Abschnitt 3.2.9). Für die makroskopische Beurteilung wurde zusätzlich 5 % IBU in MKT gelöst und eingelagert, nicht aber mittels Hochleistungsflüssigchromatographie vermessen.

3.2.7.4 Chemische Stabilität IBU-haltiger Systeme

Für die Quantifizierung von IBU in den gelagerten Systemen wurde etwa 50 mg Formulierung, genau gewogen, in einem Messkolben mit Acetonitril (Lagerzeitraum 6 Monate), bzw. – zur Optimierung der Signalform im Chromatogramm – mit Wasser:Acetonitril (45:55 (V:V)) (Lagerzeitraum 12 Monate) auf 10,0 ml aufgefüllt und so lange geschüttelt, bis die Formulierung gelöst oder so dispergiert war, dass der gesamte Wirkstoff in Lösung ging. Anschließend erfolgte die Vermessung der Proben mittels Hochleistungsflüssigchromatographie wie unter Abschnitt 3.2.10 beschrieben, wobei die Wahl des Probenlösemittels keinen Einfluss auf das Ergebnis der Gehaltsbestimmung hatte (Abschnitt 3.2.9). Die Untersuchungen wurden nach 6 und 12 Monaten Lagerung bei 30 °C durchgeführt ($n = 3 - 4$). Am Herstellungstag fand keine IBU-Quantifizierung statt, stattdessen wurde anhand der Einwaagen der theoretische Wirkstoffgehalt berechnet und als wahrer Gehalt zu diesem Zeitpunkt angenommen. Alle Ergebnisse wurden in Prozent bezogen auf den deklarierten Sollgehalt (5 oder 10 % IBU) angegeben.

3.2.8 In vitro Permeation durch isoliertes humanes Stratum corneum

3.2.8.1 Zubereitungen für die Permeationsstudie

Es wurden insgesamt 6 Permeationsserien durchgeführt, wobei die im Einzelnen untersuchten Zubereitungen in Tabelle 3.2 aufgeführt sind.

Das in der Permeationsserie F verwendete Propylenglykol stammte aus dem Reagenzienvorrat des Instituts für Pharmazeutische Technologie (D-Braunschweig).

Tabelle 3.2: Zubereitungen für die in vitro Permeationsuntersuchungen und Charakteristika des jeweils verwendeten SC.

Permeationsserie	Eigenschaften SC	Zubereitungen
A	Bauch, weiblich, 44 Jahre	doc [®] 5I3020_12 5I3020_21 5I5020_12 5I5020_21 5ITG ibutop [®] Creme doc [®] -äÖ
B	Bauch, weiblich, 48 Jahre	doc [®] 5I1520_12 5I1520_21 5I3020_12 6I3020_12 6.5I3020_12
C	Bauch, weiblich, 39 Jahre	doc [®] 5I2030_12 5I2030_21 5I2040_12 10I2040_12 10I1050_12 10I2040_21 10I1040_21
D	Bauch, weiblich, 39 Jahre	doc [®] 10I1050_12 10I1060_12 10I1070_12 10I1050_21 10I1060_21
E	Bauch, weiblich, 39 Jahre	doc [®] : Charge: 0082644, HD: 21.09.10 Charge: 0082645, HD: 21.09.10 Charge: 2114285, HD: 20.11.12 Charge: 2124625, HD: 14.12.12
F	Bauch, weiblich, 39 Jahre	doc [®] -äÖ doc [®] -äÖ_PG

3.2.8.2 Präparation von isoliertem humanem Stratum corneum

Es wurden Hautspenden aus der plastischen Chirurgie verwendet, wobei es sich um gesundes Gewebe aus der Bauchregion weiblicher Spender handelte (Tabelle 3.2). Dieses wurde zunächst mechanisch mittels Skalpell von Unterhautgewebe befreit

und anschließend mit flüssigem Stickstoff schockgefroren, woraufhin es bis zur weiteren Verwendung bei circa -20 °C gelagert wurde. Zur Gewinnung des SC wurde die kurz vorher aufgetaute Hautspende auf der Dermisseite mit wässriger Trypsinlösung (50 mg/100 ml, Roth, D-Karlsruhe) behandelt [Kligman und Christophers 1963]. Nach einer Inkubation über 48 Stunden bei 37 °C ließ sich das SC mit einer Pinzette ablösen. Zur Verhinderung weiterer enzymatischer Zersetzung wurde es dann sofort in Trypsin-Inhibitorlösung (40 mg/100 ml, Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim) sowie anschließend mehrmals in Wasser gewaschen, für mindestens 48 h im Exsiccator getrocknet und dort bis zum Versuchsbeginn bei Raumtemperatur aufbewahrt. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Zersetzungsreaktionen im SC zu vermeiden, wurde das getrocknete SC nicht länger als 2 Monate verwendet. In anderen Arbeiten wurde vergleichbar präpariertes SC über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten eingesetzt [Grüning 2007; van Hemelrijck 2012].

3.2.8.3 Permeation durch Stratum corneum

Für die Permeationsstudien wurden aus dem isolierten SC kreisrunde Stücke mit einem Durchmesser von 1,5 cm (Fläche 1,77 cm²) ausgestanzt. Die Experimente wurden mit modifizierten Franz-Diffusionszellen [Franz 1975] durchgeführt (Abbildung 3.2), wobei als Donor die in Tabelle 3.2 aufgeführten Zubereitungen eingesetzt wurden (je ca. 1,5 g, infinite dose Technik, n = 3 - 6). Als Akzeptormedium diente ein salinischer Phosphatpuffer pH 7,4 (MP Biomedicals, F-Ilkirk) zur Imitation der lebenden, hydrophilen Epidermisschichten, der durch ein Wasserbad auf 37 °C temperiert und während des Experiments mit einem Magnetrührer bei 300 rpm gleichmäßig durchmischt wurde. So sollte am SC die physiologische Oberflächentemperatur der Haut von etwa 32 °C erreicht werden [Williams 2003]. Das SC wurde nach Auflage auf einen Polycarbonat-Filter (TMTP 5 µm, Millipore, D-Eschborn), welcher zur Stabilisierung des SC diente und keine Permeationsbarriere darstellte, zwischen die dünn mit Silikonpaste (Baysilone-Paste mittelviskos, GE Bayer Silicones, D-Leverkusen) bestrichenen Schliffe von Donator und Akzeptor der Franz-Zellen eingespannt [Stoye et al. 1998]. Zum Schutz vor Verdunstung wurden alle Öffnungen mit Laborfolie (Parafilm®) abgedeckt. Die durch die Öffnungsdurchmesser von Akzeptor- und Donorkompartiment vorgegebene Permeationsfläche betrug zwischen 0,4 und 0,7 cm² und das Akzeptorvolumen variierte zwischen 4,5 und 7,5 ml. Die Versuchsdauer betrug 32 Stunden, wobei

insgesamt 12 Proben à 250 µl zu definierten Zeitpunkten gezogen und jeweils sofort durch reinen Phosphatpuffer ersetzt wurden. Anschließend wurden die Proben möglichst zeitnah innerhalb von 12 Stunden mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (Abschnitt 3.2.10) vermessen.

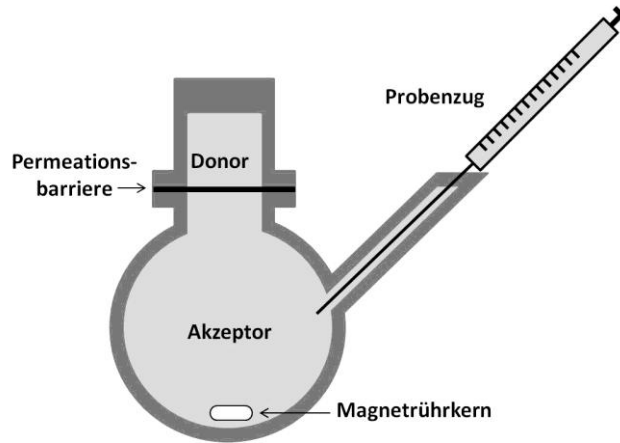


Abbildung 3.2: Modifizierte Franz-Diffusionszelle.

3.2.8.4 Auswertung der Permeationsdaten

Die Auswertung der Permeation erfolgte graphisch, wobei die flächennormierte permeierte Menge an Arzneistoff gegen die Versuchsdauer aufgetragen wurde. Der Arzneistoffflux J wurde im *steady state*-Bereich des Graphen über die Steigung der Ausgleichsgeraden ab Minute 420 berechnet. Bei unterschiedlichem Wirkstoffgehalt der Formulierungen war außerdem die Ermittlung des Permeationskoeffizienten P sinnvoll. Die Berechnung der hierfür benötigten IBU-Ausgangskonzentrationen c_0 erforderte die Bestimmung der Dichten der Zubereitungen, welche wie in Abschnitt 3.2.11 beschrieben vorgenommen wurde.

3.2.8.5 Statistische Analyse der Permeationsdaten

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM® SPSS® Statistics (IBM Corporation, US-Armonk). Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da alle Daten normalverteilt waren, wurde nach Überprüfung der Varianzhomogenität (Levene-Test) eine einfaktorielle ANOVA mit anschließender Post-Hoc-Analyse nach Tukey (bei gleichem Stichprobenumfang) oder Gabriel (bei unterschiedlichem Stichprobenumfang) durchgeführt. Bei Varianzheterogenität wurden der Welch- und Brown-Forsythe-Test sowie der Games-Howell-Test angewendet.

3.2.9 Extraktion der verbliebenen Wirkstoffmenge aus Stratum corneum nach Beendigung der Permeationsexperimente

Nach Ende der Permeationsexperimente wurde das SC vorsichtig von Donor- und Akzeptorkompartiment getrennt, mit Hilfe von weichen Papiertüchern von Resten der Formulierung gesäubert und anschließend für 24 h in 500 µl Methanol (HPLC Grade, VWR, B-Leuven) eingelegt [Schicksnus und Müller-Goymann 2004], um den Wirkstoff zu extrahieren. Die SC-Stücke wurden dann aus der Lösung entfernt, noch einmal mit 500 µl Methanol abgespült, und die vereinigten Lösungen bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde bei der Permeationsserie A in 250 µl Acetonitril (HPLC Grade, Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim) aufgenommen und mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (Abschnitt 3.2.10) vermessen. In folgenden Experimenten wurden zur Optimierung der Methode mehrere Modifikationen vorgenommen. So wurde der Trockenextrakt ab Permeationsserie C zunächst in 500 µl Acetonitril aufgenommen, um das Probenvolumen zu vergrößern. Zur Schärfung der Signalform im Chromatogramm wurde reines ACN ab Permeationsserie D schließlich durch eine Mischung aus ACN:Wasser (55:45 (V:V)) ersetzt und das Aufnahmevolumen auf 1000 µl erhöht. Zur Entfernung eventueller Rückstände des SC fand außerdem eine Filtration durch einen Spritzenvorsatzfilter MAGNA-Nylon 0,22 µm (Roth, D-Karlsruhe) statt. Zum Vergleich dieser unterschiedlichen Vorgehensweisen wurde ein definiertes Volumen einer methanolischen IBU-Stammlösung bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft und der Rückstand wie oben beschrieben unterschiedlich aufgearbeitet. Anschließend wurden die Proben mittels Hochleistungsflüssigchromatographie vermessen und die Signalflächen verglichen (je $n = 3$). Die unterschiedlichen Methoden lieferten vergleichbare Messwerte, keine der beschriebenen Modifikationen (Lösemittelart oder -volumen, Filtration) hatte demnach einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Quantifizierung. Die Ergebnisse der SC-Extraktion sind in Wirkstoffmenge [µg] pro cm^2 SC angegeben ($n = 3 - 6$), wobei die Fläche des eingesetzten SC, vorgegeben durch die Fläche der Donoröffnung, zu Grunde gelegt wurde. Sofern eine statistische Auswertung vorgenommen wurde, erfolgte diese analog zu Abschnitt 3.2.8.5. Da vor allem der Vergleich der Zubereitungen untereinander im Fokus des Interesses stand, wurde keine Wiederfindungsrate ermittelt, sodass keine Aussagen über den absoluten Wirkstoffgehalt im SC möglich waren.

3.2.10 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

IBU wurde mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) quantitativ bestimmt. Die Untersuchungen wurden mit einem System von Waters (D-Eschborn) mit Pumpensystem 515, Controller 600, Autosampler 717 plus und UV-Detektor 486 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software Clarity Chromatography Station (DataApex, CZ-Prag). Nachweis- und Bestimmungsgrenze wurden mittels ICH-Richtlinie Q2(R1) [European Medicines Agency 1994/1996] über Auswertung des Signal-Rausch-Verhältnisses (S/N) beurteilt; Sollwerte: S/N (Nachweisgrenze) $\geq 2 - 3$; S/N (Bestimmungsgrenze) ≥ 10 . Verwendet wurde eine Säule Hypersil ODS (5 μm , 125 mm x 4 mm, Grom, D-Herrenberg/Kayh) mit Vorsäule (Equisil, 5 μm , 10 mm x 4 mm, Dr. Maisch HPLC GmbH, D-Ammerbuch-Entringen). Die HPLC-Methode wurde in Anlehnung an Stoye et al. [1998] und Hoffmann und Müller-Goymann [2005] weiterentwickelt. Als mobile Phase wurde eine Mischung aus 1 Volumenteil Essigsäure (Roth, D-Karlsruhe), 55 Volumenteilen Acetonitril (HPLC Grade, Sigma Aldrich Chemie GmbH, D Steinheim und Roth, D-Karlsruhe) und 45 Volumenteilen Wasser eingesetzt. Letzteres wurde mit einer EASYpure LF-Anlage (Barnstead Thermolyne, US-Dubuque) aus demineralisiertem Wasser hergestellt, wodurch laut Herstellerangaben ein spezifischer Widerstand von etwa 18 M Ω •cm sowie ein Gehalt an organischem Kohlenstoff < 15 ppb erzielt wird. Die Flussrate der mobilen Phase betrug 1,7 ml/min, injiziert wurde ein Probenvolumen von 80 μl und die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von $\lambda = 246 \text{ nm}$. Die Retentionszeit für IBU betrug ca. 2,6 min. Die Mehrpunktkalibrierung wurde im Bereich 0,1 – 700 $\mu\text{g/ml}$ (Korrelationskoeffizient > 0,999) durchgeführt. Die Nachweisgrenze lag bei einer IBU-Konzentration von 83,2 ng/ml und die Bestimmungsgrenze bei 100,4 ng/ml.

3.2.11 Dichtebestimmung

Die Dichtebestimmung erfolgte mit dem Ultrapycnometer 1000 T (Quantachrome Instruments, D-Odelzhausen) unter Verwendung der Mikrozelle (Probenmasse ca. 2 – 2,5 g, n = 3). Die Ergebnisse sind im Anhang (Tabelle 8.3) dargestellt.

3.2.12 Dynamische Differenzkalorimetrie

Die Untersuchungen zur Interaktion zwischen SC und ausgewählten Formulierungen wurden mit einem DSC1 STAR^e System (Mettler Toledo, CH-Schwerzenbach) durchgeführt. Das SC aus der Bauchregion einer Spenderin (36 Jahre alt) wurde

nach der Isolierung (Abschnitt 3.2.8.2) zu kreisrunden Stücken mit je 1,5 cm Durchmesser gestanzt und anschließend bei Raumtemperatur für mindestens 48 h in einem mit gesättigter Natriumchloridlösung befüllten Exsiccator aufbewahrt [Winkler und Müller-Goymann 2005]. Diese Konditionierung bei 75 % relativer Luftfeuchte bewirkte die Einstellung eines definierten Wassergehalts im SC [Golden et al. 1987]. Zu Beginn jedes Messtages erfolgte die Kalibrierung der Anlage mit Indium. Die Vermessung der Proben ($n = 3$) fand in Aluminiumtiegeln (40 μ l, ME-27331, Mettler Toledo, CH-Schwerzenbach) in einem Temperaturbereich zwischen 20 und 120 °C bei einer Heizrate von 5 K/min gegen einen leeren Referenztiegel statt [Grüning 2007]. Die Auswertung erfolgte mittels STAR^e Software (Mettler Toledo, CH-Schwerzenbach). Zunächst wurden die reinen Formulierungen vermessen, um mögliche Störungen durch von der Formulierung verursachte energetische Vorgänge auszuschließen [Winkler und Müller-Goymann 2005]. Hierzu wurden 15 μ l Formulierung in einen Aluminiumtiegel eingewogen, dieser verschlossen und sogleich vermessen. Für die Messungen mit SC wurden die Formulierungen in der Unguator[®]-Kruke für mindestens 30 min bei 37 °C in einem Trockenschrank equilibriert. Anschließend wurde das hydratisierte SC dazu gegeben, wobei auf vollständigen Kontakt des SC mit der Zubereitung geachtet wurde, und für genau 30 min bei 37 °C weiter inkubiert [Grüning und Müller-Goymann 2008]. Nach Entnahme des SC aus der Formulierung wurde es zügig und sorgfältig mit Hilfe von weichen Papiertüchern von überschüssigen Formulierungsresten befreit, in einen Aluminiumtiegel überführt, wobei auf ausreichenden Kontakt zwischen SC und Tiegel geachtet wurde, und dieser verschlossen und gewogen (Einwaagen ca. 3 – 5 mg). Unmittelbar danach erfolgte die Messung, wobei zur Interpretation die Phasenübergangstemperaturen von T₂ und T₃ (Lage der Minima) herangezogen wurden (Abschnitt 2.1.9). Als Referenz wurde wie oben beschrieben hydratisiertes SC ohne Behandlung mit einer Zubereitung, im Folgenden als unbehandeltes SC bezeichnet, vermessen.

3.2.13 Rheologie

Zur Untersuchung der Zubereitungen (Tabelle 3.3) wurde ein Rotationsviskosimeter vom Typ HAAKE RheoStress 6000 der Firma Thermo Fisher Scientific (D-Karlsruhe) mit Kegel-Platte-Anordnung (1 °, 20 mm) verwendet.

Tabelle 3.3: Übersicht über die rheologisch untersuchten Zubereitungen.

durchgeführte Variation	Zubereitungen
Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS für 0I3020	0I3020_12 0I3020_21
Variation des POX:MKT-Gehaltes	0I3020_12 0I5020_12
Variation des IPA:DMIS-Gehaltes	0I3000_12 0I3020_12 0I3030_12
Variation des IBU-Gehaltes für 3030_12	0I3030_12 5I3030_12 10I3030_12 14I3030_12
flüssige Formulierungen (keine Oszillationsmessungen)	10I1040_21 10I1050_21 10I1060_12
Referenzzubereitung	doc [®]

3.2.13.1 Fließkurven und Fließgrenzenbestimmung

Die Aufnahme von Fließkurven ($n = 3$) wurde bei Kühlschrank- (5 °C), Raum- (20 °C) und Körpertemperatur (37 °C) nach jeweils 60 s Temperierung der Zubereitung zwischen Kegel und Platte durchgeführt. Es wurden schubspannungsgesteuerte Rampen (auf- und abwärts) aufgenommen, wobei der vermessene Schubspannungsbereich je nach Konsistenz der Formulierungen zwischen 0 bis maximal 6300 Pa variierte. Für die halbfesten Systeme wurden je Rampe 1200 Werte über 120 s aufgenommen, bei den flüssigen Systemen wurde die Messzeit auf 60 s verkürzt und 600 Werte je Rampe aufgenommen. Die Messparameter wurden für die Messungen bei 20 °C optimiert und – sofern möglich – für die Messungen bei den anderen Temperaturen beibehalten, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Um den Einfluss der Lagerung auf die Fließeigenschaften zu untersuchen, wurden Proben in dicht verschlossenen Glasgefäßen über 6 Monate bei 30 °C eingelagert (Abschnitt 3.2.6) und anschließend erneut Fließkurven bei 20 °C aufgenommen, wobei - wenn möglich - dieselben Parameter wie für die frisch hergestellten Systeme verwendet wurden. Von doc[®] wurde eine Charge verwendet, deren Herstellung zum Zeitpunkt der erstmaligen Untersuchung etwa 5 Monate zurücklag. Von dieser Charge wurde dann ebenfalls eine Probe eingelagert und nach 6 Monaten vermessen. Die Ermittlung der Fließgrenzen erfolgte mit der Software HAAKE RheoWin Data Manager (Thermo Fisher Scientific, D-Karlsruhe) über die Geradenschnittpunktmethode nach doppelt logarithmischer Darstellung der Fließkurven, wobei die Geradenabschnitte durch manuelle Werteeingabe begrenzt wurden.

3.2.13.2 Oszillationsrheologie

Vorteilhaft an der Oszillationsrheologie im Vergleich zu Rotationsexperimenten (Abschnitt 3.2.13.1) ist die Messung bei intakter Probenstruktur. Wichtige Größen sind der Speichermodul G' , der Auskunft über den elastischen Anteil der Probe gibt, und der Verlustmodul G'' , der die viskosen Eigenschaften der Zubereitung charakterisiert. Ein weiterer Parameter ist der linear-viskoelastische Bereich (LVEB). Hierbei handelt es sich um den Schubspannungsbereich, in dem G' und G'' jeweils ein Plateau ausbilden. Wird eine Schubspannung oberhalb des LVEB angewendet, beginnt das Fließen der Zubereitung, es kommt also zum Strukturzusammenbruch und somit zur irreversiblen Veränderung der Probenstruktur. Oszillationsrheologische Messungen sollten daher bei Schubspannungen innerhalb des LVEB durchgeführt werden. Im Gel-Zustand gilt $G' > G''$, im Sol-Zustand ist $G'' > G'$ [Mezger 2000b]. Zur Bestimmung von G' und G'' sowie zur groben Abschätzung des LVEB wurde ein Amplitudensweep ($n = 3$) bei einer konstanten Frequenz von 0,5 Hz durchgeführt [Grüning und Müller-Goymann 2008; van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012]. Je nach Konsistenz der Formulierung wurde ein Schubspannungsbereich von 0 bis maximal 5000 Pa gewählt. Gemessen wurde bei einer Temperatur von 25 °C nach 60 s Proben temperierung zwischen Kegel und Platte. Um die Proben vor Veränderungen durch Verdunstung flüchtiger Komponenten zu schützen, wurde eine Lösemittelfalle eingesetzt. Mit 40 Pa wurde letztlich eine Schubspannung für die folgenden Messungen ausgewählt, die bei der entsprechenden Temperatur bei fast allen vermessenen Systemen (Ausnahmen: 10I3030_12, 14I3030_12) im LVEB lag.

Zur Überprüfung der Eignung der Messfrequenz und zur Konsistenzcharakterisierung wurde ein Frequenzsweep ($n = 3$) im Bereich zwischen 0,1 und 1 Hz ($T = 25$ °C, $\tau = 40$ Pa) durchgeführt [Grüning und Müller-Goymann 2008; van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012]. Die Proben wurden vor Beginn der Messung 60 s zwischen Kegel und Platte temperiert und es wurde eine Lösemittelfalle eingesetzt. Als Charakteristikum für die Konsistenz der Systeme wurde dann die komplexe Viskosität η^* , welche viskose und elastische Anteile enthält [Mezger 2000b], bei einer Frequenz von 0,5 Hz bestimmt und in Form ihres Betrages angegeben. Die Konsistenz der Systeme wurde als umso fester angesehen, je höher der Betrag der komplexen Viskosität war [van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012].

Um die Temperaturabhängigkeit der rheologischen Eigenschaften zu untersuchen, wurde ein Temperatursweep zwischen 4 und 37 °C durchgeführt ($n = 3$). Die Schubspannung betrug 40 Pa, die verwendete Frequenz 0,5 Hz. Nach 60 s Temperierung zwischen Kegel und Platte wurde die Probe mit 1 K/min erwärmt, wobei eine Lösemittelfalle als Verdunstungsschutz eingesetzt wurde. Die Temperatur, bei der $G' = G''$ ist, wurde als Thermogelierungspunkt definiert [Ross-Murphy 1995; Mayol et al. 2008]. Bei Vorhandensein eines TGP wurde dieser mittels Software (HAAKE RheoWin Data Manager 4.41, Thermo Fisher Scientific, D-Karlsruhe) bestimmt.

3.2.14 Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen

Die Temperaturmessungen wurden in einem Klimaraum bei circa 20 °C Umgebungstemperatur durchgeführt. Als Wärmequelle wurde eine Vollspektrumlampe (Ultra-Vitalux[®], Osram, D-Augsburg) in 50 cm Abstand zur Probe befestigt. Nach dem Einschalten der Lampe wurde zunächst eine 30-minütige Wartezeit eingehalten. Nach diesem Zeitraum war eine konstante Lampenintensität gewährleistet. Für die Messungen wurde von Unterhautgewebe befreite, tiefgefrorene Spenderhaut (vergleiche Abschnitt 3.2.8.2), im Folgenden als Vollhaut bezeichnet, verwendet. Die Vollhaut wurde in 2 x 2 cm große Stücke geschnitten, jeweils 30 min vor Beginn der Messung aufgetaut und unmittelbar vor der Messung auf einen passend zugeschnittenen Styroporträger gelegt. Anschließend wurde eine definierte Menge Zubereitung aufgetragen (0,05 ml/cm²) und die Messung gestartet ($n = 3$). Die Temperatur wurde über einen Zeitraum von 45 Minuten zu 16 definierten Zeitpunkten im Abstand von 4 cm mit einem Infrarot-Fieberthermometer FTN (Medisana AG, D-Neuss) in senkrechter Position im Objekttemperaturmodus (Messbereich 0 – 100 °C) gemessen. Das Thermometer war an einem Schlitten befestigt, sodass es während der Bestrahlung aus dem Bestrahlungsfeld bewegt werden konnte. Eine Skalierung am Schlitten ermöglichte es, zu jedem Messzeitpunkt die exakt selbe Messposition wiederherzustellen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme

Vor der Einarbeitung des Wirkstoffes IBU wurden zunächst die wirkstofffreien pseudoternären Mischungsdreiecke mit den Komponenten POX:MKT (4:1), IPA:DMIS (1:2 bzw. 2:1) und Wasser rezeptiert und charakterisiert, um den Einfluss der Veränderung des IPA:DMIS-Mischungsverhältnisses auf das Erscheinungsbild der Systeme zu untersuchen. Die Anteile der Komponenten wurden hierzu in 10 %-Schritten oder – wo sinnvoll – in kleineren Abständen variiert. Zusätzlich wurde eine Lagerstudie über 12 Monate durchgeführt.

Die Herstellung der in den folgenden Abschnitten 4.1.2 bis 4.1.3 vorgestellten Zubereitungen erfolgte wegen eines zeitgleich beginnenden Parallelprojektes in Zusammenarbeit mit Lusiana. Eine Beschreibung der Mischungsdreiecke nach Equilibrierung über 24 Stunden bei 20 °C sowie weiterführende Untersuchungen der Systeme sind daher auch im Abschlussbericht dieses Projektes [Lusiana 2011] sowie in einem Tagungsbeitrag von Lusiana et al. [2012] zu finden.

4.1.1 Interpretation der pseudoternären Mischungsdreiecke

Die in den folgenden Abschnitten dargestellten pseudoternären Mischungsdreiecke (Abbildung 4.2 - Abbildung 4.6) sind nach folgendem Schema zu interpretieren: Die Symbole kennzeichnen das makroskopische Erscheinungsbild der Zubereitungen zu den genannten Lagerbedingungen, wobei gefüllte Symbole für homogene Zubereitungen und ungefüllte Symbole für inhomogene Zubereitungen stehen. Die eingezeichneten Flächen mit Buchstabenkennzeichnung in den Diagrammen nach 12 Monaten Lagerung charakterisieren die Art der Inhomogenität. Diese wurden unterteilt in die Kategorien Aufräumung/Koaleszenz, Ausflockungen/Sedimentation, POX-Agglomerate („Klümpchen“) sowie ungeeignete Konsistenzänderungen („Zerbröseln“ beim Verreiben, brüchig). Beispielformulierungen sind in Abbildung 4.1 dargestellt. Nicht als Instabilität gewertet wurde die Tröpfchenbildung an der Gefäßwand, die durch Verdunstung flüchtiger Bestandteile und Rekondensation bei der Lagertemperatur von 30 °C verursacht wurde, sowie die makroskopisch teilweise wahrnehmbare Verfestigung pastöser Systeme. Die symbolumschreibenden Kreise

markieren alle Zubereitungen, bei denen im Laufe der Lagerung zu unterschiedlichen Zeitpunkten Veränderungen aufgetreten sind.



Abbildung 4.1: Beispiele für Inhomogenitäten: a. Aufräumung b. Sedimentation c. POX-Agglomerate.

4.1.2 Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)

In diesem Abschnitt dargestellt sind die pseudoternären Mischungsdreiecke für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) nach 1 Tag Lagerung bei 20 °C (Abbildung 4.2) sowie nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C (Abbildung 4.4). Der halbfeste Bereich für die frisch hergestellten Zubereitungen (Abbildung 4.2) lag im Bereich von ≥ 20 % POX:MKT (4:1) sowie bei einem Gehalt von ≤ 40 % IPA:DMIS (1:2). Außerhalb dieser Grenzen waren die Zubereitungen flüssig. Hier traten viele Inhomogenitäten bereits unmittelbar nach der Herstellung in Form von Phasentrennung (Aufräumung und Koaleszenz, Bildung eines Bodensediments) auf. Sedimente waren unter dem Polarisationsmikroskop meist in Form anisotroper Strukturen sichtbar (Abbildung 4.3). Inhomogenitäten im halbfesten Bereich waren als Klümpchen bestehend aus ungelöstem POX erkennbar und fanden sich bei hohen POX:MKT-Gehalten ≥ 80 %. Bei diesen Systemen waren ebenso wie bei den übrigen POX:MKT-haltigen Systemen mit ≤ 10 % Wasser zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten anisotrope Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop sichtbar (Abbildung 4.3). Während der Großteil der Veränderungen innerhalb der ersten 2 Monate stattfand, wurden Änderungen der Konsistenz im geligen Bereich erst nach 4 oder 6 Monaten Lagerung (beides nicht dargestellt) vermerkt. Zwischen 6 (nicht dargestellt) und 12 Monaten Lagerung (Abbildung 4.4) fanden keine mikro- oder makroskopischen Veränderungen mehr statt. Alle flüssigen Systeme (mit Ausnahme der reinen Lösemittelmischungen ohne POX:MKT) waren inhomogen und zeigten Sedimentation oder Aufräumung. Beides zusammen trat bei 5040_12 auf, was durch die unterbrochenen Linien im Diagramm verdeutlicht werden soll. Der

cremige Bereich hatte sich zugunsten des geligen Bereichs verkleinert, blieb ansonsten aber weitgehend stabil. Im geligen Bereich veränderten die Systeme mit einem Wassergehalt von 20 % ihre Konsistenz derart, dass ihre Streichfähigkeit aufgrund ihrer brüchigen Struktur negativ beeinflusst wurde. Problematisch für die Beurteilung erwiesen sich diejenigen Formulierungen, die einen Thermogelierungspunkt (Abschnitt 2.3.2.3) im Bereich der Raumtemperatur besaßen (2000_12, 2025_12), da diese je nach Umgebungstemperatur zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in flüssiger oder halbfester Form (mit sehr weicher Konsistenz) vorlagen, was eine uneinheitliche Einordnung dieser Systeme zur Folge hatte. Durch den (teilweise hohen) IPA-Gehalt der meisten Systeme sowie die Lagerung unter Luftausschluss zeigte anders als bei van Hemelrijck [2012], der die Zubereitungen direkt in der Unguator-Kruke lagerte, kein System makro- oder mikroskopisch erkennbare mikrobielle Verunreinigungen, während bei van Hemelrijck [2012] einige IPA:DMIS-freie Formulierungen betroffen waren.

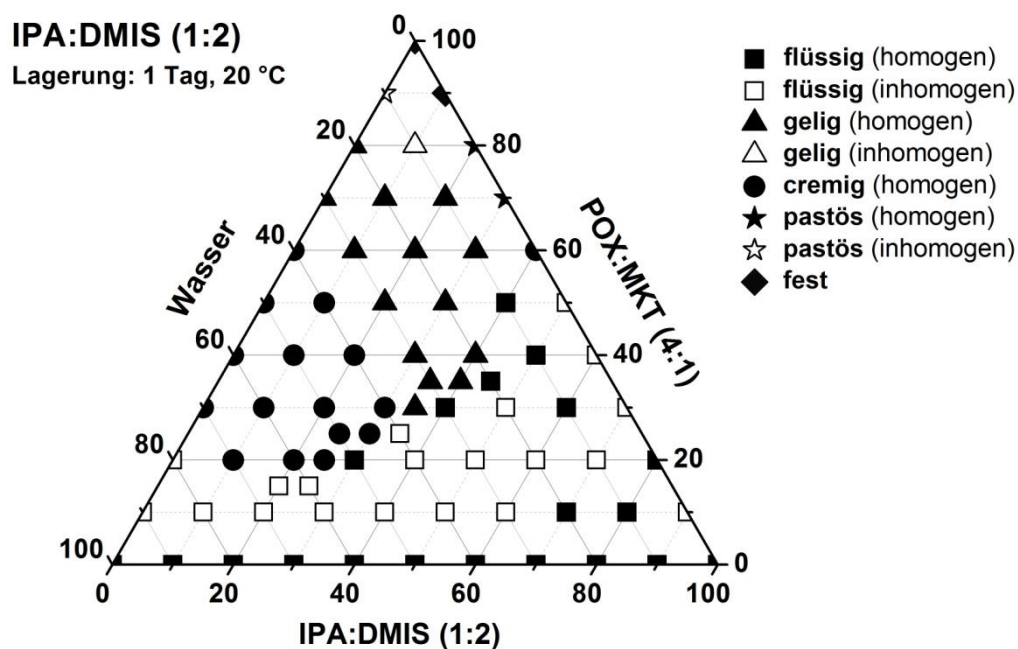


Abbildung 4.2: Pseudoternäres Mischungsdiagramm für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C; modifiziert nach Schmid et al. [2012a].

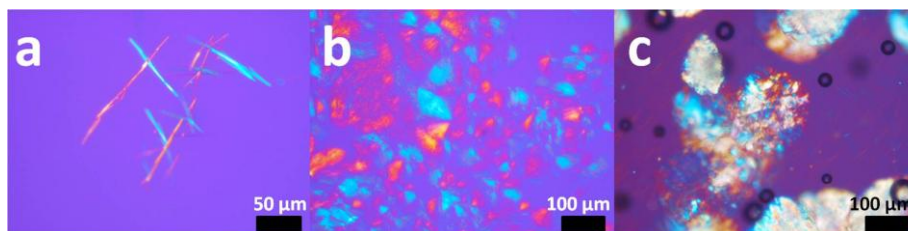


Abbildung 4.3: Beispiele für verschiedene anisotrope Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop:
a. 2070_12 b. 3070_12 c. 7020_12.

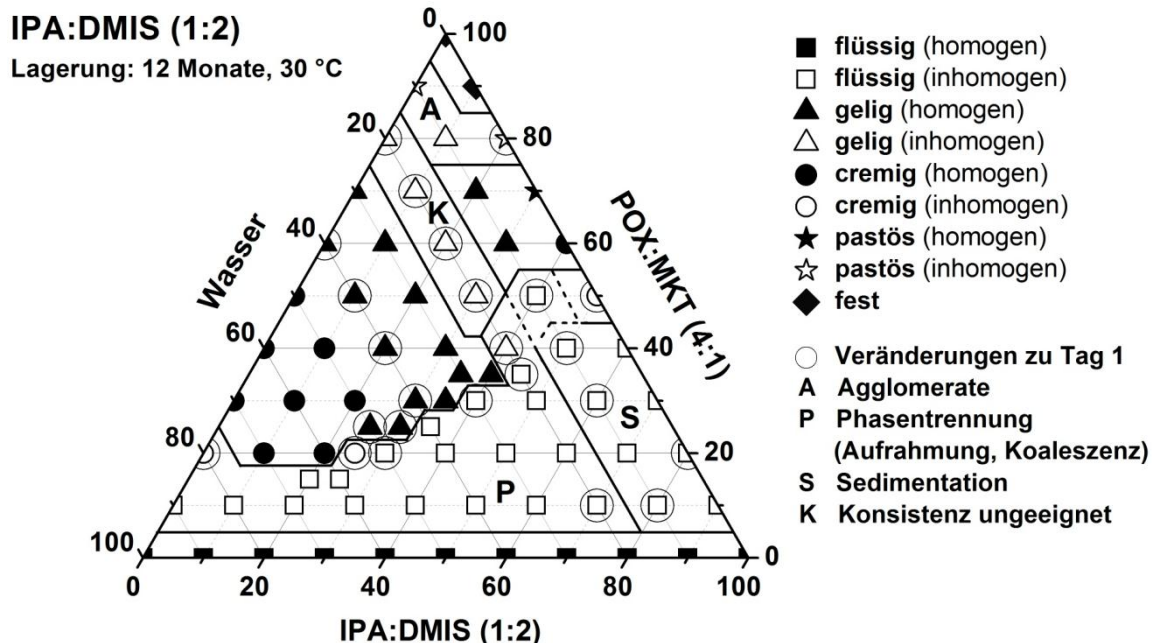


Abbildung 4.4: Pseudoternäres Mischungsdiagramm für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.

4.1.3 Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen wirkstofffreier Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)

Im Gegensatz zum Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) (Abschnitt 4.1.2) war für die Variante IPA:DMIS (2:1) der halbfeste Bereich leicht verkleinert, bezüglich seiner Lage im pseudoternären Mischungsdiagramm jedoch ähnlich (Abbildung 4.5). Die Erhöhung des IPA-Anteils bewirkte also eine Zunahme an flüssigen Formulierungen und verschob die Grenze des halbfesten Bereichs zu ≤ 30 % IPA:DMIS (2:1) (Ausnahme 6040_21). Auch die innerhalb von 12 Monaten Lagerung aufgetretenen Veränderungen (Abbildung 4.6) waren vergleichbar. Der cremige Bereich verkleinerte sich zugunsten des geligen Bereichs, blieb aber ansonsten stabil. Bei einigen geligen Systemen traten wiederum ungünstige Konsistenzänderungen auf. Hiervon betroffen waren Zubereitungen mit 20 – 30 % Wasser. Auffallend war die Formulierung 2000_21, welche zu Beginn der Lagerstudie gelig-inhomogen mit Phasentrennung war, dann aber zu allen anderen Zeitpunkten als cremig-homogenes System vorlag. Wahrscheinlich lag der Gelierpunkt dieser Zubereitung im Bereich der Raumtemperatur, weshalb die verschiedenen Lagertemperaturen hier besonders deutliche Auswirkungen auf das Erscheinungsbild hatten. Die flüssigen Formulierungen zeigten im Vergleich zum Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) in einem fast identischen Bereich Sedimentbildung. Zubereitungen mit

$\geq 80\%$ POX:MKT sowie POX:MKT-haltige Systeme $\leq 10\%$ Wasser wiesen anisotrope Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop auf (Abschnitt 4.1.2).

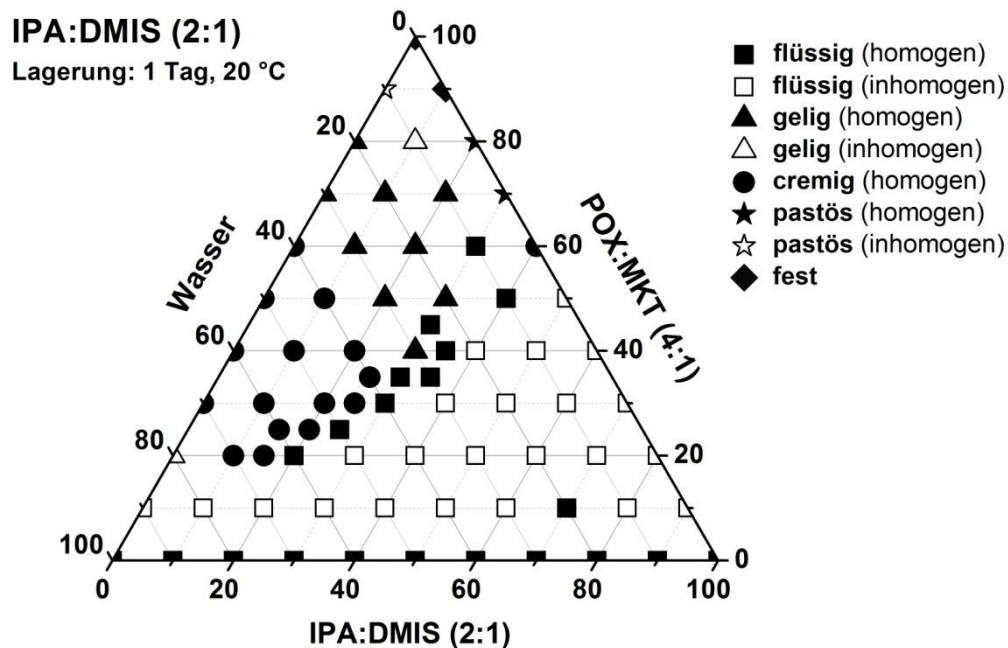


Abbildung 4.5: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.

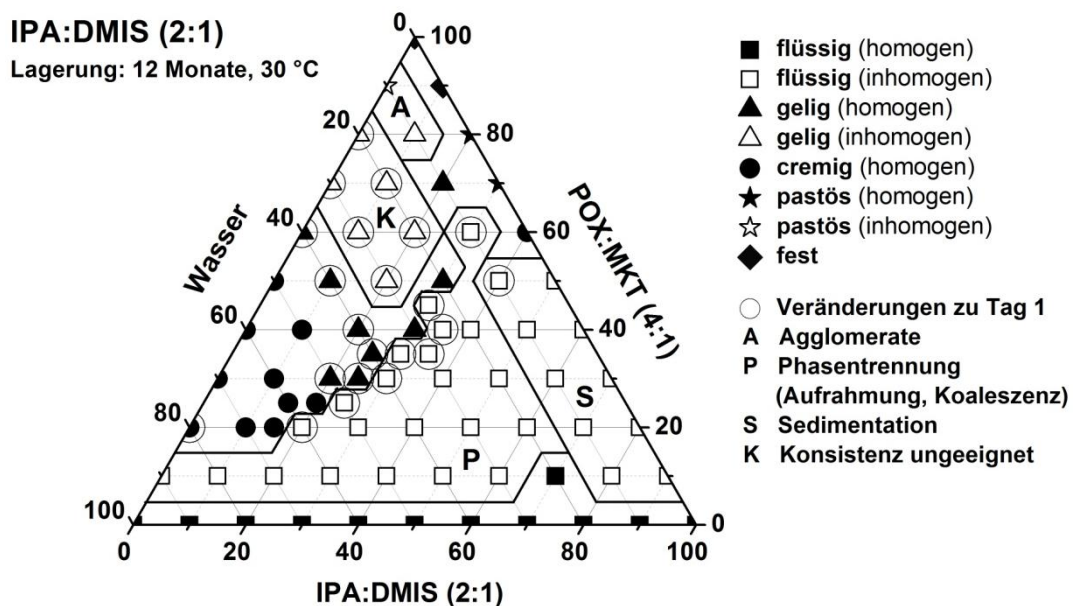


Abbildung 4.6: Pseudoternäres Mischungsdreieck für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.

Der Großteil der Veränderungen fand innerhalb der ersten 2 Monate der Lagerstudie statt, zwischen 6 (nicht dargestellt) und 12 Monaten Lagerung wurden keine weiteren Umwandlungen beobachtet. Eine Besonderheit war Zubereitung 1070_21, da diese als einzige flüssige Formulierung mit allen 5 Komponenten auch nach 12 Monaten

stabil war, sodass in diesem Bereich des Dreiecks möglicherweise ein lokales Stabilitätsoptimum vorlag. Bei keiner Formulierung waren nach Abschluss der Lagerstudie mikrobielle Verunreinigungen sichtbar.

4.1.4 Zusammenfassende Diskussion der Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen der wirkstofffreien Zubereitungen

Nach Variation des IPA:DMIS-Mischungsverhältnisses (1:2 und 2:1) waren die beiden erhaltenen pseudoternären Mischungsdreiecke hinsichtlich des makro- und mikroskopischen Erscheinungsbildes der Zubereitungen insgesamt ähnlich. Das Mischungsdreieck IPA:DMIS (1:2) unterschied sich von der (2:1)-Variante vor allem durch einen geringfügig größeren halbfesten Bereich. In beiden Fällen fanden alle makro- oder mikroskopisch verfolgbaren Veränderungen innerhalb der ersten 6 Monate der Lagerstudie statt, sodass die Equilibrierung der Mikrostruktur der Systeme spätestens zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen zu sein schien. Veränderungen wurden meist bei Zubereitungen in Grenzgebieten zwischen verschiedenen Bereichen der Mischungsdreiecke beobachtet, wobei vor allem die Grenzen flüssig-halbfest sowie gelig-cremig betroffen waren. Bei beiden Varianten verlief letztere Grenze nach Tag 1 im halbfesten Bereich bei 30 – 40 % Wasser und war nach 12 Monaten Lagerung zu 45 – 50 % Wasser verschoben, was einer Ausweitung der geligen Fläche entsprach. Nur im Mischungsdreieck IPA:DMIS (2:1) war auch nach 12 Monaten Lagerung noch eine homogene Flüssigkeit (1070_21) mit allen 5 Komponenten vorhanden.

In Fortführung der Arbeit von Grüning und Müller-Goymann [2008] erstellten van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] ein umfassendes pseudoternäres Phasendiagramm mit den Komponenten POX:MIG (4:1), IPA:DMIS (1:1) und Wasser. Trotz der Abweichungen in der Zusammensetzung zu den hier vorgestellten Zubereitungen fanden sich Übereinstimmungen hinsichtlich der Lage der eingeteilten Bereiche und der Art der beobachteten Inhomogenitäten. So verlief die Grenze zwischen flüssigen und halbfesten/festen Formulierungen dort in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich von ≥ 20 % POX:MIG und ≤ 35 % IPA:DMIS. Abweichungen fanden sich vor allem hinsichtlich des pastös-festen Bereichs, welcher als deutlich größer beschrieben wurde und schon bei einem POX:MIG-Gehalt von 55 % begann, während die wenigen pastösen und festen Zubereitungen dieser Arbeit eine POX:MKT-Mindestgehalt von 70 % besaßen und nur in einem schmalen Bereich mit ≤ 10 % Wasser auftraten. Der gelige Bereich war im Phasendiagramm

von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] deutlich kleiner und nur als schmale Zone im Grenzbereich zwischen den cremigen und flüssigen Systemen lokalisiert. Es muss beachtet werden, dass diese Abweichungen auch durch die unterschiedliche Auslegung der Begrifflichkeiten zustande gekommen sein könnten. Besonders deutlich wird dies daran, dass hochviskose Systeme zu den geligen Zubereitungen gezählt wurden, während in dieser Arbeit alle Formulierungen, die beim Neigen des Lagergefäßes fließfähig waren, als flüssig bewertet wurden. Der Austausch von MIG gegen MKT hatte laut Untersuchungen von Lusiana und Müller-Goymann [2011] im Vergleich zu den Systemen von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] keinen Einfluss auf das makroskopische Erscheinungsbild, allerdings war der Bereich anisotroper Zubereitungen schmaler und trat erst bei höheren POX:Öl-Gehalten auf, was dadurch erklärt wurde, dass MKT die POX-Löslichkeit im Vergleich zu MIG erhöhte. Dies wurde in den vorliegenden Untersuchungen allerdings nicht bestätigt, die Lage und Ausdehnung des anisotropen Bereichs entsprach eher van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011]. Bei Erhöhung des POX:MKT-Gehaltes nahm den genannten Autoren entsprechend auch hier die Größe und Ausdehnung der anisotropen Strukturen zu, während mit zunehmendem IPA:DMIS-Gehalt kleinere, nicht flächendeckende Strukturen auftraten. Der Ursprung der Anisotropie wurde von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] nach Röntgenweitwinkelbeugungsuntersuchungen (WAXD) kristallinem POX zugeordnet.

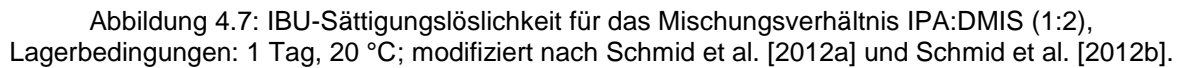
4.2 Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme

Im Referenzprodukt doc[®] sind 5 % IBU enthalten. Ein Ziel dieser Arbeit war die Rezeptierung von Zubereitungen mit höherem Arzneistoffgehalt, wobei möglichst die Verdopplung auf 10 % IBU angestrebt wurde. Die Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit wurde für ausgewählte Systeme vorgenommen, um Erkenntnisse über die maximal erreichbaren Konzentrationen und den Einfluss der Arzneistoffeinarbeitung auf das Erscheinungsbild der Formulierungen zu gewinnen.

4.2.1 IBU-Löslichkeit in ausgewählten Systemen

4.2.1.1 IBU-Sättigungslöslichkeit für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2)

Die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit wurde für ausgewählte Zubereitungen des wirkstofffrei halbfesten Bereiches des pseudoternären Phasendiagramms IPA:DMIS (1:2) (Abschnitt 4.1.2) vorgenommen [Schmid et al. 2012a]. Abbildung 4.7



56

mit dem geringsten Wassergehalt von 10 % (7020_12, 6030_12). Eine weiter gesteigerte IBU-Löslichkeit wäre im unteren rechten Bereich des Phasendiagramms zu erwarten. Diesbezüglich fanden keine weiteren Löslichkeitsuntersuchungen statt, da die zu erwartenden hohen Arzneistoffkonzentrationen für eine Anwendung am Patienten bisher nicht in Betracht kommen. Aufgrund der guten IBU-Löslichkeit wurden Zubereitungen aus diesem Bereich dennoch in Form 10%-iger IBU-Systeme in folgenden Untersuchungen (z. B. Stabilität, Permeation, Rheologie) berücksichtigt.

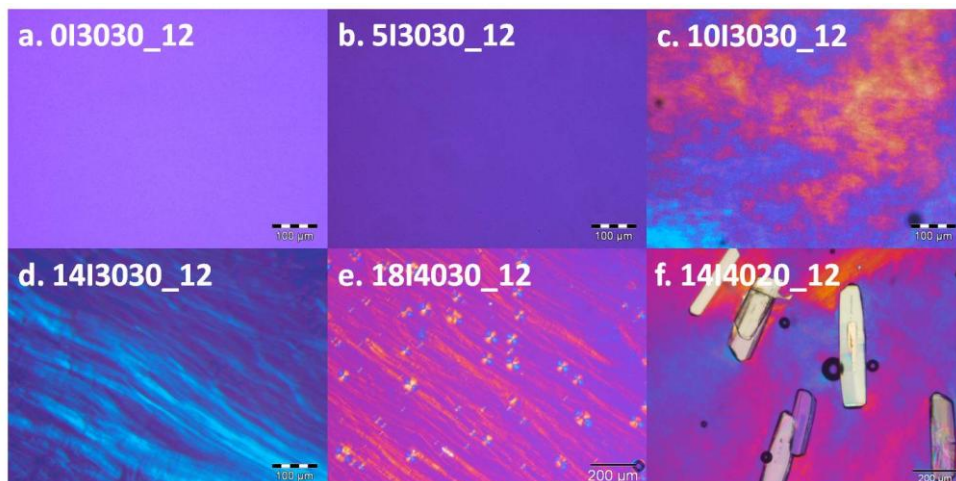


Abbildung 4.8: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen, Balken a – d 100 µm, e – f 200 µm:
a. isotrop (0I3030_12), b. isotrop (5I3030_12) c. anisotrop mit Hexagonalstruktur (10I3030_12),
d. anisotrop mit Lamellarstruktur (14I3030_12) e. anisotrop mit Lamellarstruktur (Malteserkreuze und oily streaks, 18I4030_12), f. anisotrop mit IBU-Kristallen (14I4020_12); Abbildungen modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2014], Schmid et al. [2012a] und Schmid et al. [2012b].

Da mit steigendem IBU-Gehalt allgemein die Transparenz der Zubereitungen zunahm, wurde eine Umwandlung von cremigen in gelige Systeme beobachtet. Die Konsistenz der Zubereitungen wurde umso stärker beeinflusst, je mehr IBU eingearbeitet wurde, wobei zunächst eine Verfestigung und bei weiter steigendem IBU-Gehalt eine Verflüssigung stattfand - diesbezüglich sei auf die rheologischen Untersuchungen in Abschnitt 4.6 verwiesen. Das mikroskopische Erscheinungsbild wurde ebenfalls durch die Anwesenheit von IBU beeinflusst. Bei Zubereitungen mit 30 - 40 % Wasser zeigten sich anisotrope flüssigkristalline Strukturen unter dem Polarisationsmikroskop, die sich teilweise in Abhängigkeit der IBU-Konzentration veränderten. Abbildung 4.8 stellt beispielhaft Zubereitung 3030_12 mit verschiedenen IBU-Gehalten dar (a – d). Während das polarisationsmikroskopische Bild mit 0 und 5 % vollkommen isotrop erschien, zeigte die Formulierung mit 10 und 14 % IBU anisotrope Texturen, wobei 10I3030_12 die für eine Hexagonalstruktur charakteristischen wolkigen Texturen und 14I3030_12 die für eine Lamellarstruktur

charakteristischen *oily streaks* aufwies. IBU veränderte demnach durch Interaktion mit den Hilfsstoffen konzentrationsabhängig die Mikrostruktur der Formulierung. Ergänzend dargestellt sind außerdem 18I4030_12 mit Malteserkreuzen und *oily streaks* sowie 14I4020_12 mit anisotropem Hintergrund und IBU-Kristallen (Abbildung 4.8 e und f).

Tabelle 4.1: IBU-Sättigungslöslichkeiten der Formulierungen 3020 und 5020 in beiden Mischungsverhältnissen IPA:DMIS.

Zubereitung	IBU-Sättigungslöslichkeit [%]	
	mit IPA:DMIS (1:2)	mit IPA:DMIS (2:1)
3020	7,0 %	10,5 %
5020	18,5 %	21,0 %

Für das Mischungsdreieck IPA:DMIS (2:1) wurde keine Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit vorgenommen, stattdessen wurden die zwei Beispielformulierungen 3020 und 5020 in beiden IPA:DMIS-Mischungsverhältnissen rezeptiert und die in Tabelle 4.1 dargestellten Werte bestimmt. Für beide Zubereitungen wurde der höhere Wert bei einem Überschuss an IPA ermittelt, sodass für die IBU-Löslichkeit der übrigen Systeme des Phasendiagramms IPA:DMIS (2:1) ebenfalls entsprechend höhere Werte als die in Abbildung 4.7 dargestellten Zahlen erwartet werden können und die Löslichkeit von IBU in DMIS folglich in einem Bereich zwischen derjenigen in IPA und derjenigen in MKT vermutet werden kann.

4.2.1.2 Transmissionselektronenmikroskopie nach Gefrierbruchreplikation

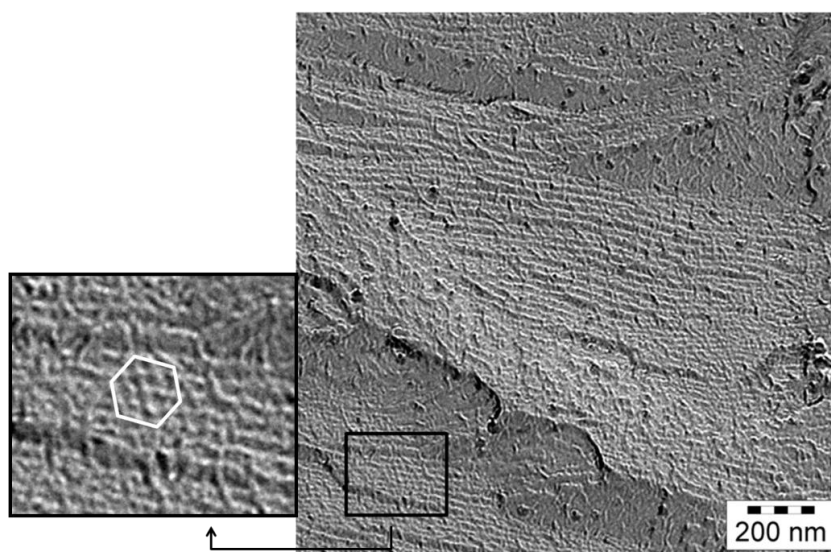


Abbildung 4.9: TEM-Aufnahme von 10I3030_12 mit Ausschnittvergrößerung links; modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2014].

Zur Bestätigung der in Abschnitt 4.2.1.1 durch polarisationsmikroskopische Analyse postulierten flüssigkristallinen Strukturen wurden für ausgewählte Systeme transmissionselektronenmikroskopische Bilder nach Gefrierbruchreplikation schockgefrorener Proben aufgenommen. Abbildung 4.9 zeigt eine gelungene Aufnahme von 10I3030_12. Neben der charakteristischen „Röhrenstruktur“ ist in der Ausschnittvergrößerung ein Querbruch mit typischer Hexagonalanordnung sichtbar.

4.2.2 Makro- und mikroskopische Charakterisierung einschließlich physikalischer Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme

Nach Beobachtung zahlreicher Veränderungen durch die Einarbeitung von IBU in wirkstofffreie Zubereitungen (Abschnitt 4.2.1) fand in diesem Kapitel die systematische Rezeptierung und Charakterisierung IBU-haltiger Formulierungen statt, wobei neben wirkstofffrei halbfesten Systemen auch inhomogene flüssige Grundlagen einbezogen wurden. Es wurde ein den kommerziell erhältlichen Produkten entsprechender IBU-Gehalt von 5 % eingesetzt oder – wenn möglich – eine Gehaltsverdopplung auf 10 % bevorzugt. Formulierungen, für die durch die Ergebnisse aus Abschnitt 4.2.1 eine IBU-Löslichkeit von weniger als 5 % erwartet wurde, wurden in den folgenden Untersuchungen nicht berücksichtigt. Um eine ausreichende Stabilität der Formulierungen nachzuweisen, wurde zudem eine Lagerstudie über 12 Monate durchgeführt.

4.2.2.1 Interpretation der pseudoternären Mischungsdreiecke

Die in den folgenden Abschnitten 4.2.2.2 bis 4.2.2.3 gezeigten Abbildungen stellen die makroskopische und mikroskopische Charakterisierung für ausgewählte IBU-haltige Zubereitungen nach 1 Tag Lagerung bei 20 °C sowie nach 6 und 12 Monaten Lagerung bei 30 °C dar, da im Gegensatz zu den wirkstofffreien Systemen (Abschnitt 4.1) bei den IBU-haltigen Systemen auch in den letzten 6 Monaten der Lagerstudie noch viele Veränderungen stattfanden. Die in die Mischungsdreiecke eingezeichneten Flächen kennzeichnen hierbei das makroskopische Erscheinungsbild der IBU-freien Systeme nach 1 Tag Lagerung bei 20 °C. Die Symbole charakterisieren die IBU-haltigen Systeme mit dem jeweils höheren löslichen Gehalt (5 oder 10 %). Als flüssig wurden auch hochviskose Zubereitungen bezeichnet, sobald Sie beim Neigen des Lagergefäßes fließfähig waren. Wenn über den Lagerzeitraum durch nachträgliche Auflösung von IBU-Kristallen eine der Grenzen von 5 oder 10 % Löslichkeit überschritten wurde (mikroskopisch erkennbar

durch nicht mehr vorhandene IBU-Kristalle), wurde ab dem betreffenden Beobachtungszeitpunkt das System mit dem höheren IBU-Gehalt in das Diagramm eingetragen. Der IBU-Gehalt der dargestellten Zubereitungen wird durch die umschreibenden Symbole angegeben. Die Buchstaben beschreiben Inhomogenitäten und das Sternsymbol kennzeichnet Anisotropie.

4.2.2.2 Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)

Zur Veranschaulichung der durch IBU verursachten Veränderungen des makroskopischen Erscheinungsbildes sind in Abbildung 4.10 beispielhaft zwei Formulierungen jeweils mit und ohne IBU dargestellt. Nach 1 Tag Lagerung bei 20 °C (Abbildung 4.11) wurde zunächst eine Vergrößerung des halbfesten Bereich im Vergleich zu den wirkstofffreien Systemen (Abbildung 4.2) beobachtet. Im Bereich der inhomogenen flüssigen Grundlagen wurden mit 10 % IBU homogene flüssige Systeme rezeptiert, während ein Gehalt von 5 % IBU (nicht dargestellt) meistens nicht ausreichend war, um die Zubereitungen zu stabilisieren und stattdessen Phasentrennung auftrat (Tabelle 4.2 in Abschnitt 4.2.2.4). Durch den Einfluss von IBU auf die Transparenz der Formulierungen (vergleiche Abschnitt 4.2.1) fand eine Vergrößerung des geligen Bereichs auf Kosten des cremigen Bereichs statt. Anisotropie von Formulierungen mit 10 % Wasser wurde durch POX-Kristalle verursacht, während es sich bei den restlichen anisotropen Systemen um flüssigkristalline Strukturen handelte. Die Grenze zwischen 5 und 10 % IBU-Löslichkeit befand sich bei einem Wassergehalt von 40 – 50 %.

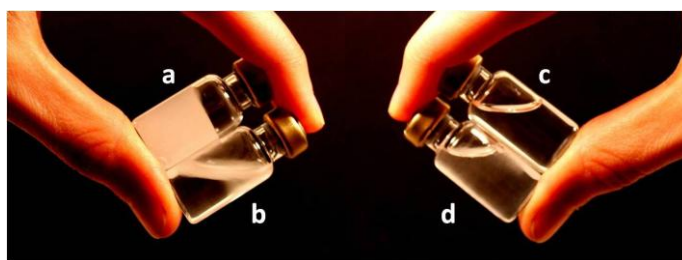


Abbildung 4.10: Makroskopisches Erscheinungsbild von zwei Formulierungen mit (a und c) und ohne (b und d) IBU: a. 5I2040_12 b. 0I2040_12 c. 10I1050_12 d. 0I1050_12; Abbildung aus Schmid und Müller-Goymann [2013].

Abbildung 4.12 und Abbildung 4.13 zeigen die pseudoternären Phasendiagramme für die Lagerzeiträume 6 und 12 Monate. Nach 6 Monaten Lagerung waren unter den rezeptierten Formulierungen keine cremigen Systeme mehr vorhanden und im geligen Bereich zeigten bereits einige Systeme eine Verflüssigung bei hoher

Viskosität. Nach weiteren 6 Monaten war hiervon ein großer Teil der ehemals geligen Systeme betroffen, lediglich Zubereitungen mit einem IPA:DMIS-Gehalt von 10 % und zwei weitere Zubereitungen mit 50 % Wasser zeigten noch keine merkliche Verflüssigung. Da bekannt ist, dass IPA die Gelstärke von POX-Gelen verringert [Schmolka 1972], könnte dies erklären, warum vor allem Systeme mit niedrigem IPA:DMIS-Gehalt noch in halbfesten Zustand vorlagen. Auch schien ein höherer Wassergehalt im halbfesten Bereich stabilisierend zu wirken, da so eine ausreichende Quellung der POX-Mizellen gewährleistet war. Die Erhöhung der IBU-Löslichkeit wurde bei den Systemen 1040_12 und 2030_12 beobachtet, sodass in Abbildung 4.12 und Abbildung 4.13 statt der 5 %-igen Formulierungen die 10 %-igen Systeme berücksichtigt wurden, was das Auftreten von Anisotropie bei Formulierung 2030_12 (nun mit 10 % IBU) und die Änderung der Inhomogenität von 1040_12 (5 % IBU: Aufräumung, 10 % IBU: Schlieren/Sedimentbildung) erklärt. Wenn es zur Bildung von Schlieren kam, setzten sich diese zu späteren Zeitpunkten meist in Form eines feinen Sediments am Boden des Lagergefäßes ab, weshalb es sich möglicherweise um fein präzipitiertes POX handelte, welches aber nicht unter dem Polarisationsmikroskop detektiert wurde. Bei 10I3050_12 lösten sich anfangs vorhandene Schlieren hingegen nachträglich auf. Unter den flüssigen Zubereitungen mit 10 % IBU gab es einige Zubereitungen, die über die gesamten 12 Monate Lagerung physikalisch stabil blieben und daher für die in vitro Permeationsuntersuchungen (Abschnitt 4.3) herangezogen wurden.

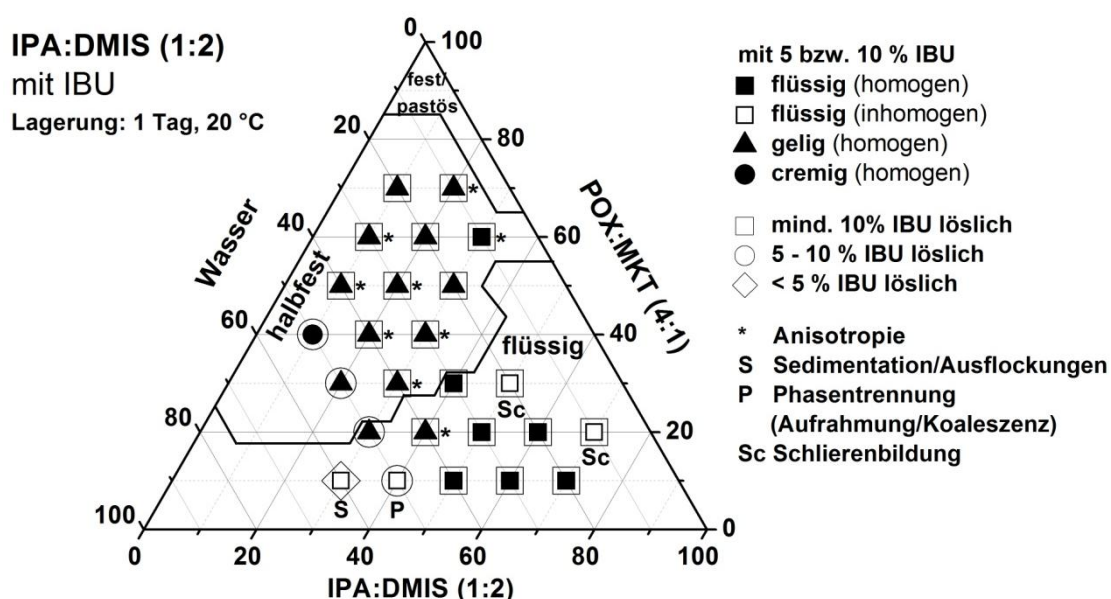


Abbildung 4.11: Pseudoternäres Mischungsdiagramm der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.

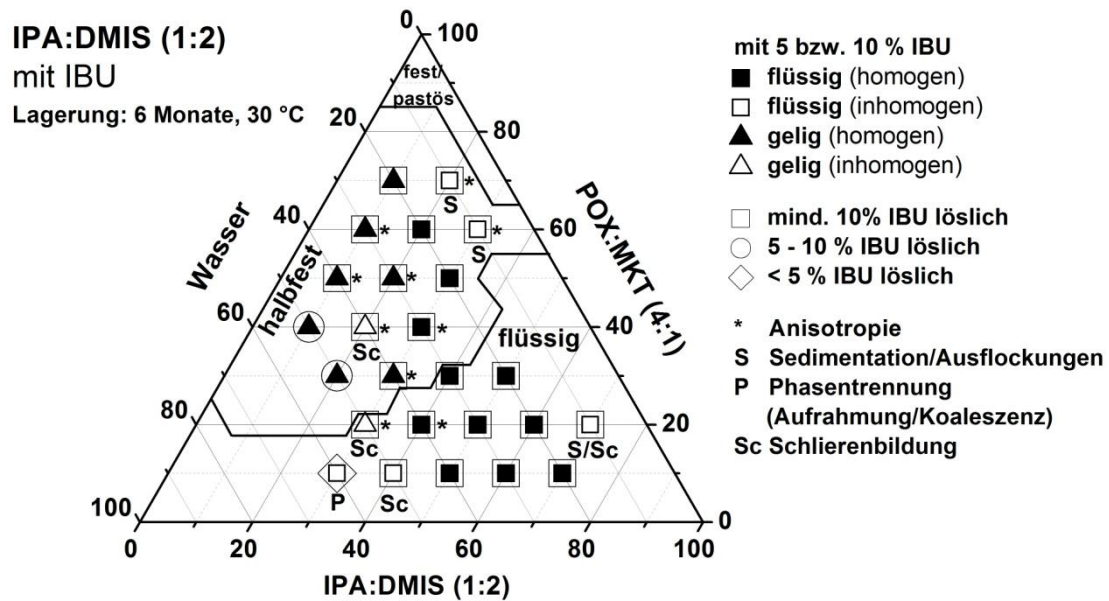


Abbildung 4.12: Pseudoternäres Mischungsdiagramm der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 6 Monate, 30 °C.

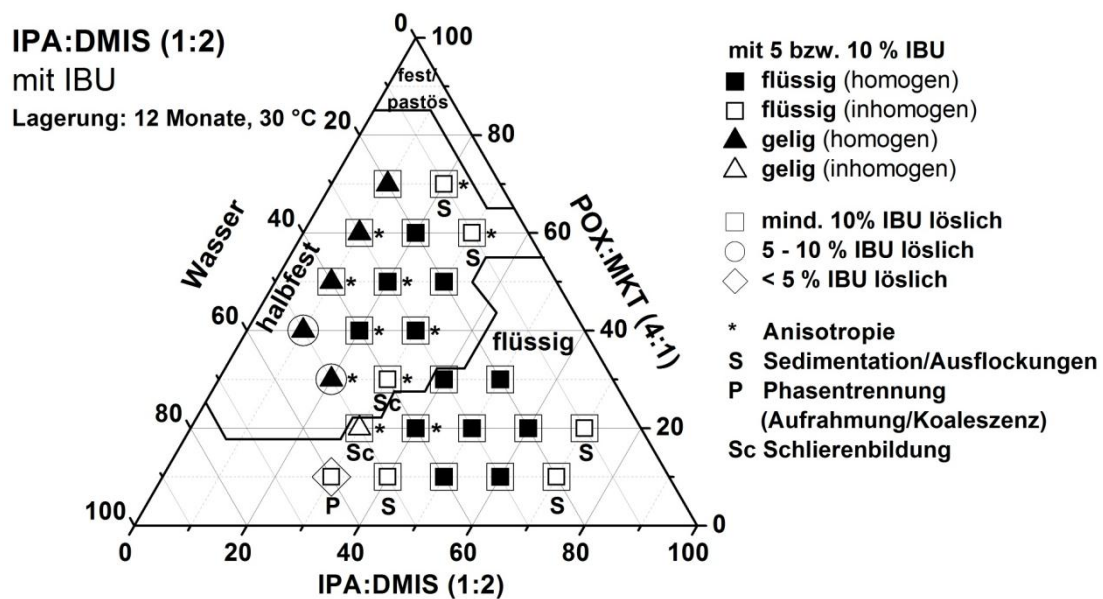


Abbildung 4.13: Pseudoternäres Mischungsdiagramm der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.

Eine signifikante Veränderung, die den Großteil aller Zubereitungen betraf, war das Auftreten einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Gelbfärbung. Diese wurde zum ersten Mal nach 6 Monaten Lagerung bemerkt und verstärkte sich mit weiterer Lagerdauer. In Abschnitt 4.2.2.4 wurde deshalb diesbezüglich eine qualitative Auswertung nach Lagerung über 12 Monate vorgenommen.

4.2.2.3 Charakterisierung und physikalische Stabilität IBU-haltiger Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)

Die durch die IBU-Einarbeitung in Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1) bewirkten Veränderungen des makroskopischen Erscheinungsbildes nach 1 Tag Lagerung bei 20 °C (Abbildung 4.14) waren vergleichbar zu den unter Kapitel 4.2.2.2 für IPA:DMIS (1:2) beschriebenen Beobachtungen und beinhalteten die Ausweitung des halbfesten Bereichs mit Zunahme an geligen Formulierungen. Anisotropie bei einem Wassergehalt von 10 % wurde durch POX-Kristalle verursacht, ansonsten durch flüssigkristalline Strukturen. Die Grenze zwischen 5 und 10 % IBU-Löslichkeit befand sich bei 40 - 60 % Wassergehalt, der Überschuss IPA bewirkte also wie in Abschnitt 4.2.1.1 bereits beschrieben eine Erhöhung der IBU-Löslichkeit.

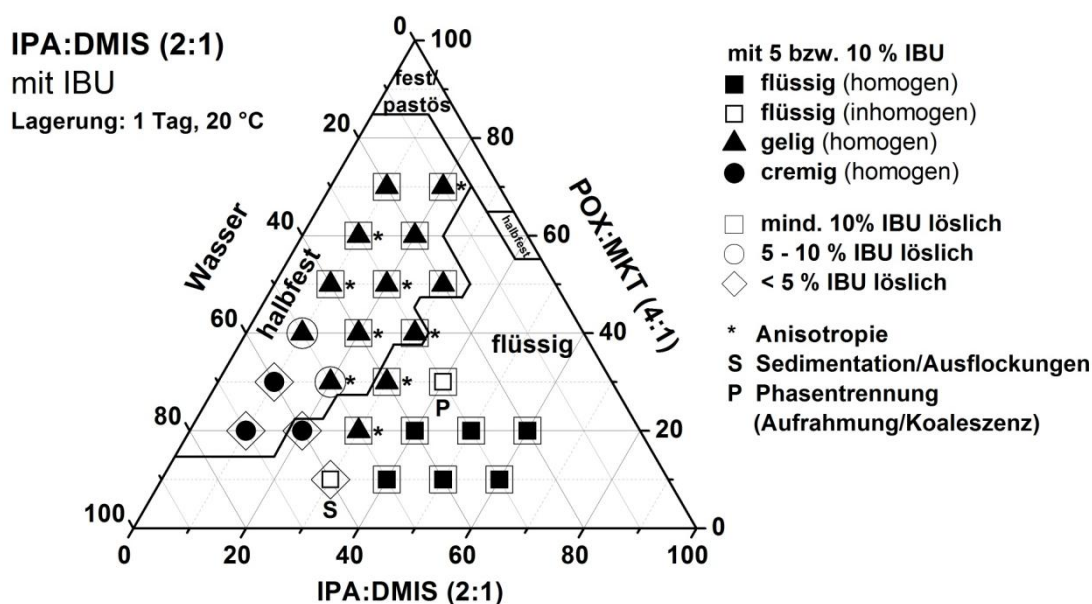


Abbildung 4.14: Pseudoternäres Mischungsdreieck der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 1 Tag, 20 °C.

Auch nach Lagerung über 6 Monate (Abbildung 4.15) und 12 Monate (Abbildung 4.16) wurden zum Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) ähnliche Beobachtungen gemacht. Ein Nachlösen von IBU war bei fünf Formulierungen erkennbar (4010_21, 3020_21, 3010_21, 2020_21 und 1030_21). Die bei 10I6020_21 zwischenzeitlich beobachtete Anisotropie war nur schwach ausgeprägt und nach 12 Monaten Lagerung nicht mehr vorhanden. Für zahlreiche gelige Formulierungen fand eine Umwandlung in hochviskose, größtenteils homogene Flüssigkeiten statt. Ausgenommen hiervon waren wie im vorausgehenden Abschnitt beim Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) beschrieben alle Zubereitungen mit 10 % IPA:DMIS sowie zusätzlich die beiden Zubereitungen mit 20 % IPA:DMIS mit dem

höchsten Wassergehalt. Einige stabile, flüssige 10 % IBU-haltige Systeme wurden wiederum für die in vitro Permeationsuntersuchungen ausgewählt (Kapitel 4.3). Die während der Lagerung ausgebildete Gelbfärbung betraf auch hier zahlreiche Zubereitungen und wird in Abschnitt 4.2.2.4 näher erläutert.

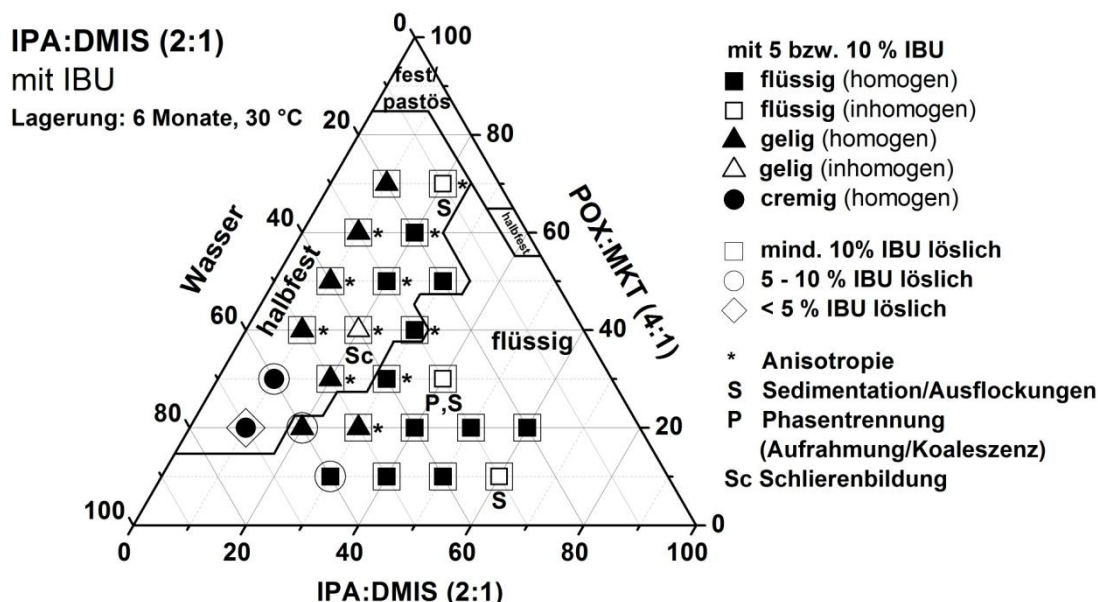


Abbildung 4.15: Pseudoternäres Mischungsdiagramm der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 6 Monate, 30 °C.

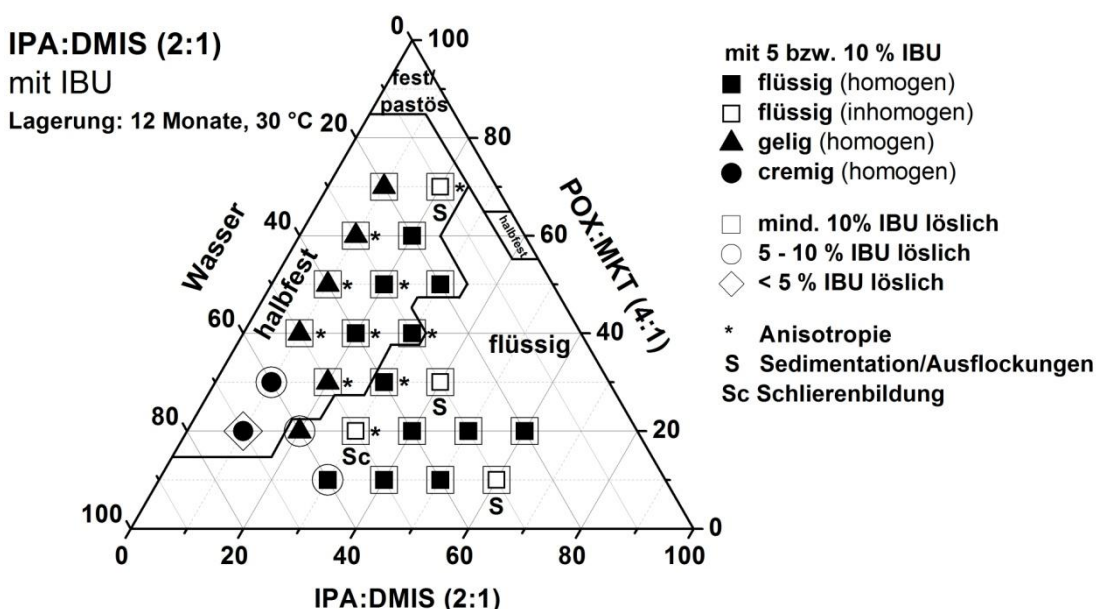


Abbildung 4.16: Pseudoternäres Mischungsdiagramm der IBU-haltigen Formulierungen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1), Lagerbedingungen: 12 Monate, 30 °C.

4.2.2.4 Gelbfärbung IBU-haltiger Systeme bei Lagerung

Das Auftreten einer Gelbfärbung IBU-haltiger Formulierungen wurde erstmalig nach 6 Monaten beobachtet. Bei Lagerung von wirkstofffreien Zubereitungen mit gleicher

bzw. vergleichbarer qualitativer Zusammensetzung (POX, MKT bzw. MIG, IPA, DMIS und Wasser) wurde in Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen (Abschnitt 4.1) eine solche Veränderung jedoch nicht bemerkt [van Hemelrijck und Müller-Goymann 2009; Lusiana 2012]. Somit hing dieser Aspekt offensichtlich mit der Anwesenheit von IBU zusammen. Vergleichbare Beobachtungen wurden für das Antimykotikum Terbinafinhydrochlorid in qualitativ identisch zusammengesetzten POX-basierten Grundlagen gemacht [Lusiana 2012]. Die Gelbfärbung trat dort in flüssigen Systemen häufig bereits nach 1 Monat Lagerung bei 20 °C und in halbfesten Systemen nach drei Monaten Lagerung auf und verstärkte sich mit zunehmender Lagerdauer. Durch weitere Lagerversuche wurde DMIS als Auslöser dieser Veränderungen identifiziert. Vermutet wurde die Bildung eines hochmolekularen, polaren Reaktionsproduktes aus Terbinafinhydrochlorid mit DMIS oder einer enthaltenen Verunreinigung. Da DMIS bei Fertigstellung dieser Arbeit in keinem Arzneibuch monographiert war, wurden noch keine allgemein verbindlichen Reinheitsanforderungen spezifiziert.

Für die Beurteilung der Gelbfärbung wurden alle Formulierungen der Abschnitte 4.2.2.2 und 4.2.2.3 herangezogen. Zusätzlich wurden einige Zubereitungen mit 5 % IBU beurteilt, die für die Lagerstudie der IBU-haltigen Systeme zwar hergestellt wurden, aufgrund einer IBU-Löslichkeit von mindestens 10 % in den pseudoternären Mischungsdiagrammen aber nicht berücksichtigt wurden (Tabelle 4.2). Da die Einschätzung der Ausprägung der Färbung subjektiv war, wurden die Systeme rein qualitativ in gefärbte und nicht gefärbte Formulierungen unterteilt. Lediglich bei wenigen Systemen war die Beurteilung, ob tatsächlich eine schwache Gelbfärbung vorlag, nicht ganz eindeutig, was dann in den zugehörigen Abbildungen gekennzeichnet wurde. Abbildung 4.17 stellt die Beobachtungen zur Gelbfärbung von Systemen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2) dar. Nach 12 Monaten waren fast alle mit 10 % IBU verarbeiteten Systeme sehr schwach bis deutlich gelb gefärbt. Ausnahmen waren 10I3050_12 und 10I2070_12, die weder mit 10 noch mit 5 % IBU eine Färbung zeigten. Unter den übrigen untersuchten 5 %-igen Formulierungen waren insgesamt 9 von 14 Systemen gelb (Abbildung 4.17 und Tabelle 4.2). Im Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1) waren ebenfalls viele Formulierungen gefärbt (Abbildung 4.18). Allerdings waren Zubereitungen mit einem POX:MKT-Gehalt ≤ 20 %, die im wirkstofffreien Phasendiagramm den größten Anteil der flüssigen Systeme stellten, nicht betroffen. Unter den Systemen mit 5 % IBU

(Tabelle 4.2) zeigten diejenigen Formulierungen mit einem POX:MKT-Gehalt $\geq 30\%$ bei einem IPA:DMIS-Gehalt $\geq 20\%$ eine Gelbfärbung.

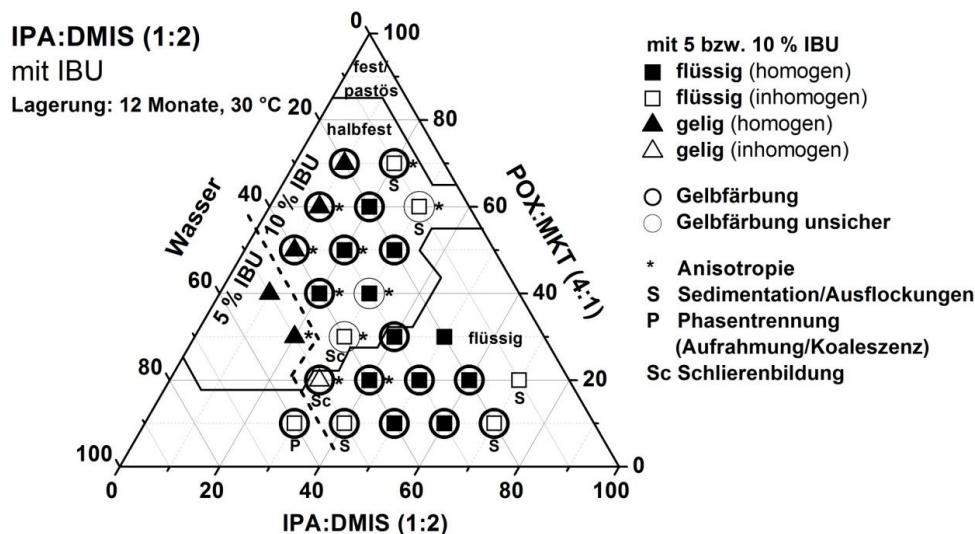


Abbildung 4.17: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung von IBU-haltigen Zubereitungen nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2).

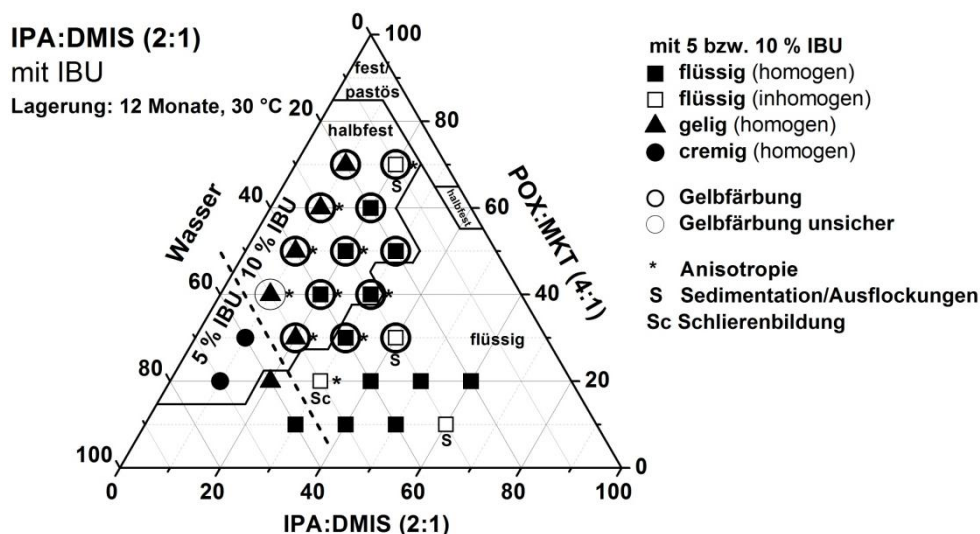


Abbildung 4.18: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung von IBU-haltigen Zubereitungen nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1).

Da besonders viele Zubereitungen mit dem Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) eine Verfärbung zeigten und dort auch die subjektiv stärkere Farbintensität vorhanden war, deutet dies darauf hin, dass in Übereinstimmung mit Lusiana [2012] auch hier DMIS zu der Verfärbung beigetragen haben könnte. Da diese nur bei IBU-haltigen Systemen beobachtet wurde, war sie außerdem in jedem Fall mit der Anwesenheit von IBU verbunden. Ein höherer IBU-Gehalt schien die Verfärbung allerdings nicht zu begünstigen, da es unter den rezeptierten Systemen mit 1040_12 nur ein System gab, welches mit 10 % IBU gefärbt und mit 5 % IBU ungefärbt war. Bei Betrachtung

des Phasendiagramms IPA:DMIS (2:1) wird stattdessen deutlich, dass ein hoher POX:MKT-Gehalt zur Färbung von Systemen beitrug, da selbst 10 % IBU-haltige Zubereitungen mit einem eher hohen IPA:DMIS-Gehalt von 60 % (2:1) bei einem POX:MKT-Gehalt ≤ 20 % ungefärbt blieben, während 10 % IBU-haltige Zubereitungen mit nur 10 % IPA:DMIS, aber höheren POX:MKT-Gehalten ab etwa 40 %, bereits gefärbt waren. Bei den untersuchten 5 %-igen Zubereitungen trat die Gelbfärbung ebenfalls erst bei ≥ 30 % POX:MKT-Gehalt auf. Womöglich waren cremige Systeme ebenso wie viele Systeme mit 5 % IBU aus demjenigen Grund nicht bzw. seltener betroffen, da diese vor allem in Bereichen der Mischungsdreiecke mit niedrigen POX:MKT- und IPA:DMIS-Gehalten vorkamen, während gelige und 10 % IBU-haltige Systeme vor allem in Bereichen mit höheren POX:MKT- und IPA:DMIS-Gehalten rezeptiert wurden.

Tabelle 4.2: Charakterisierung und Beurteilung der Gelbfärbung nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C für Systeme mit 5 % IBU; * = in den Mischungsdreiecken aus Abschnitt 4.2.2.4 dargestellt, P = Aufrahmung/Koaleszenz, S = Sedimentation, Sc = Schlierenbildung.

Mischungsverhältnis	Zubereitung	makroskopisches Erscheinungsbild	Inhomogenität	Gelbfärbung
IPA:DMIS (1:2)	5I1030_12*	flüssig	P	ja
	5I1040_12	flüssig	P	-
	5I1050_12	flüssig	P	ja
	5I1060_12	flüssig	P	ja
	5I1070_12	flüssig	-	ja
	5I2030_12	gelig	-	ja
	5I2040_12	flüssig	-	ja
	5I2050_12	flüssig	P	ja
	5I2060_12	flüssig	P	ja
	5I2070_12	flüssig	S	-
	5I3020_12*	gelig	-	-
	5I3040_12	gelig	P	ja
	5I3050_12	flüssig	P	-
	5I4010_12*	gelig	-	-
IPA:DMIS (2:1)	5I1030_21*	flüssig	-	-
	5I1040_21	flüssig	P	-
	5I1050_21	flüssig	P	-
	5I1060_21	flüssig	S	-
	5I2010_21*	cremig	-	-
	5I2020_21*	gelig	-	-
	5I2030_21	gelig	-	-
	5I2040_21	flüssig	P	-
	5I2050_21	flüssig	P	-
	5I2060_21	flüssig	S	-
	5I3010_21*	cremig	-	-
	5I3020_21	gelig	-	unsicher
	5I3030_21	gelig	-	ja
	5I3040_21	flüssig	P	ja
	5I4010_21	gelig	-	-
	5I4020_21	gelig	-	ja
	5I4030_21	gelig	-	ja

Für das Auftreten der Gelbfärbung können folglich mehrere Ursachen in Betracht gezogen werden. Denkbar ist die Wechselwirkung von IBU mit POX unter Bildung gefärbter Assoziate sowie die Reaktion von IBU mit DMIS und/oder enthaltenen Verunreinigungen zu gefärbten Produkten. Diese Vermutung wird zusätzlich dadurch unterstützt, dass doc[®], also eine Zubereitung mit geringem POX:MKT- und IPA:DMIS-Gehalt, nach Lagerung über 12 Monate ungefärbt blieb. In den folgenden Abschnitten 4.2.3 und 4.2.4 fanden weitere Untersuchungen diesbezüglich statt.

4.2.3 Lagerung von IBU in Einzelkomponenten (DMIS, IPA, MKT)

Durch die 12-monatige Einlagerung von IBU in den Einzelkomponenten DMIS, IPA und MKT sollten weitere Informationen über die Ursache der in Abschnitt 4.2.2.4 beschriebenen Gelbfärbung erhalten werden.

4.2.3.1 Makroskopische Charakterisierung

Makroskopisch zeigte während der 12-monatigen Lagerung keine der Proben 5IDMIS, 10IDMIS, 5IIPA, 10IIPA und 5IMKT eine Gelbfärbung. In den IBU-haltigen Zubereitungen (Abschnitt 4.2.2.4) wurde die Gelbfärbung hingegen erstmalig schon nach 6 Monaten Lagerung beobachtet. Dies macht eine bereits in Abschnitt 4.2.2.4 vermutete Beteiligung von POX an der Färbung wahrscheinlich, da POX in den hier untersuchten Proben nicht enthalten war. Durch eine HPLC-Analyse (nicht durchgeführt für 5IMKT) wurden dennoch Hinweise auf zeitlich bedingte Änderungen erhalten, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

4.2.3.2 IBU in DMIS

Abbildung 4.19 zeigt die Chromatogramme von DMIS (entnommen aus dem bei Raumtemperatur gelagerten Vorratsgefäß) und 5IDMIS nach verschiedenen Lagerzeiträumen. Bei etwa 0,75 min befindet sich das Einspritzsignal, während das Signal bei etwa 2,5 – 2,6 min IBU zuzuordnen ist. Zu beachten ist, dass wegen unterschiedlicher Einwaagen die Signalintensitäten nur bedingt vergleichbar sind. Bei genauer Betrachtung der Chromatogramme fiel ein Signal bei etwa 3,4 min auf, welches weder in reinem DMIS noch in der frisch hergestellten Probe aus IBU in DMIS zu finden war. Zur Verdeutlichung ist in Abbildung 4.19 eine Ausschnittvergrößerung des betreffenden Bereiches dargestellt. Für 10IDMIS wurden entsprechende Beobachtungen gemacht (nicht dargestellt).

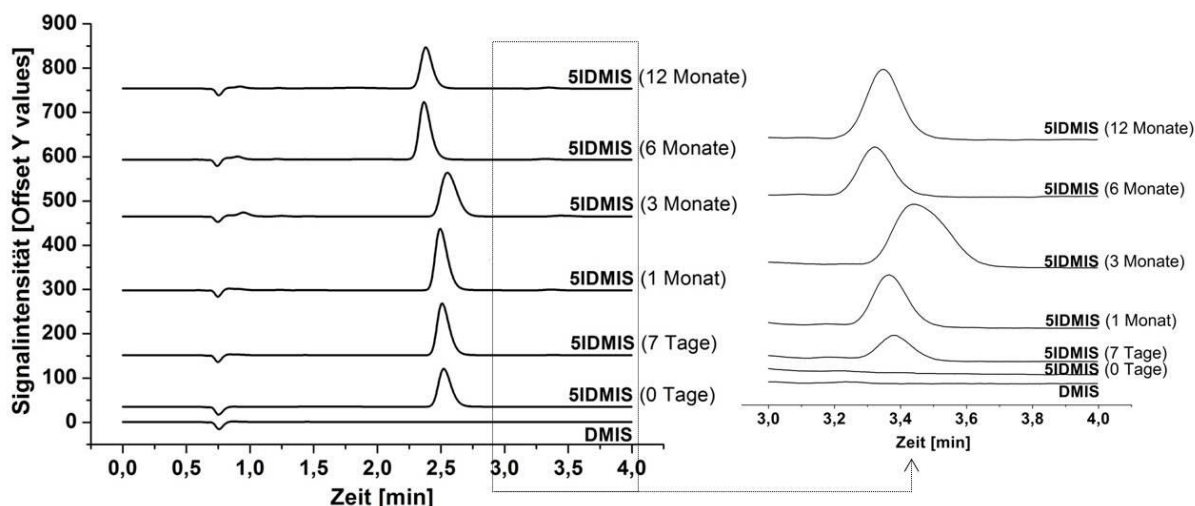


Abbildung 4.19: Chromatogramme von DMIS und 5IDMIS nach verschiedenen Lagerzeiträumen (Lagerung bei 30 °C) mit Ausschnittvergrößerung rechts.

Die Chromatogramme zeigen, dass mindestens ein neues Produkt gebildet wurde, welches nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von IBU und DMIS entstand, in reinem DMIS trat auch nach Lagerung kein entsprechendes Signal auf (nicht dargestellt). Es müsste sich demnach um eine Reaktion zwischen IBU und DMIS oder dessen Verunreinigungen handeln. Die ab 3 Monaten Lagerung vorhandenen Unregelmäßigkeiten im Bereich des Einspritzpeaks weisen zusätzlich darauf hin, dass weitere Reaktions- bzw. Zersetzungsprodukte gebildet worden sein könnten. Da für die verschiedenen Chromatogramme aus Abbildung 4.19 leicht variierende Einwaagen eingesetzt wurden, ist in Tabelle 4.3 eine Übersicht über die ermittelten IBU-Gehalte in % vom Sollgehalt, welcher aus der tatsächlichen Einwaage berechnet wurde, sowie die relative Signalintensität bei etwa 3,4 min angegeben. Hierzu wurden die Intensitäten des IBU-Signals und des 3,4-min-Signals addiert und anschließend der prozentuale Anteil des 3,4-min-Signals an der Gesamtintensität dieser beiden Signale berechnet. Für beide Proben (5IDMIS, 10IDMIS) nahm die Intensität des 3,4-min-Signals mit steigender Lagerdauer zu. Eine leichte Unregelmäßigkeit bezüglich des Aussehens des Chromatogramms und der ermittelten Signalintensitäten zeigte das Messergebnis für 5IDMIS nach 3 Monaten Lagerung, was dadurch erklärt werden kann, dass hier eine Verunreinigung der für die Probenvorbereitung genutzten Glasgeräte vorlag. Eine Wiederholung der Aufbereitung und Messung war jedoch nicht möglich. Für 10IDMIS war die relative Signalintensität geringer als für 5IDMIS, es wurde also durch den Einsatz von doppelt so viel IBU nicht zusätzliches Produkt gebildet. Dies ist – unter Berücksichtigung der Tatsache, dass keinerlei Informationen über die entsprechende Reaktionskinetik

vorlagen – ein Hinweis darauf, dass es sich um die Reaktion von IBU mit einer im DMIS enthaltenen Verunreinigung handeln könnte, welche nur in geringen Mengen vorhanden war und so das Ausmaß der Reaktion begrenzte. Bezüglich der IBU-Gehalte wurde eine tendenzielle Verringerung über 12 Monate festgestellt, was ebenfalls durch die Bildung eines Reaktionsproduktes erklärt werden könnte. Die Veränderungen waren aber nur sehr gering und könnten daher auch durch analytische Schwankungen bedingt sein. Zur genauen Untersuchung der beschriebenen Beobachtungen müssten ergänzende analytische Methoden zur Identifikation von Art und Anzahl möglicher Reaktionsprodukte durchgeführt werden, um anschließend eine Beteiligung an der Gelbfärbung zu überprüfen. Die hier verwendete HPLC-Analytik mit Detektion bei nur einer Wellenlänge (246 nm) lieferte diesbezüglich lediglich Anhaltspunkte – möglicherweise wurden nicht alle Substanzen erfasst, auch wenn für Reaktionsprodukte unter Beteiligung von IBU eine Absorption bei der verwendeten Wellenlänge wahrscheinlich wäre.

Tabelle 4.3: IBU-Gehalte und Signalintensitäten des potentiellen IBU-DMIS-Reaktionsproduktes für verschiedene Lagerzeiträume (n = 3).

Lagerzeitraum (30 °C)	5IDMIS		10IDMIS	
	Gehalt [% Sollgehalt] +/- SD	relative Signalintensität bei ca. 3,4 min [%]	Gehalt [% Sollgehalt] +/- SD	relative Signalintensität bei ca. 3,4 min [%]
0 Tage	103,23 +/- 2,29	0	100,10 +/- 0,33	0
7 Tage	101,93 +/- 0,30	0,73	101,88 +/- 1,49	0,46
1 Monat	101,77 +/- 0,99	1,27	99,96 +/- 0,62	0,62
3 Monate	98,49 +/- 0,23	2,88	99,86 +/- 0,18	1,21
6 Monate	100,80 +/- 0,10	1,46	100,93 +/- 0,23	1,68
12 Monate	98,91 +/- 0,11	2,86	98,58 +/- 0,14	2,12

4.2.3.3 IBU in IPA

In Tabelle 4.4 sind die ermittelten IBU-Gehalte für verschiedene Lagerzeiträume von 5 und 10 % IBU in IPA dargestellt. Wegen der schnellen Verdunstung von IPA war die Einwaage der Proben ein kritischer Schritt, was Gehalte von mehr als 100 % erklären könnte. Über 12 Monate Lagerung fand eine Verringerung des IBU-Gehalts statt. Laut früherer Untersuchungen wurde für doc[®] die Bildung eines Esters aus IBU und IPA beobachtet (circa 4,5 % nach 30 Monaten; mündliche Mitteilung Hermes Arzneimittel GmbH). Ob die Gehaltsminderung tatsächlich durch die Bildung des IBU-Isopropylesters zustande kam und ob diese Reaktion eventuell auch an der

Gelbfärbung der Zubereitungen beteiligt ist, müsste durch ergänzende analytische Methoden untersucht werden.

Tabelle 4.4: IBU-Gehalte für 5IIPA und 10IIPA für verschiedene Lagerzeiträume (n = 3).

Lagerzeitraum (30 °C)	5IIPA	10IIPA
	Gehalt [% Sollgehalt] +/- SD	Gehalt [% Sollgehalt] +/- SD
0 Tage	102,90 +/- 1,46	104,89 +/- 1,05
7 Tage	102,74 +/- 0,65	101,66 +/- 0,69
1 Monat	103,50 +/- 0,44	102,23 +/- 0,93
3 Monate	99,79 +/- 0,80	99,33 +/- 0,21
6 Monate	101,20 +/- 0,85	99,32 +/- 0,51
12 Monate	98,50 +/- 0,55	95,78 +/- 0,46

4.2.4 Chemische IBU-Stabilität in ausgewählten Formulierungen

Die Untersuchungen zur chemischen Lagerstabilität von IBU sollten einerseits allgemeine Informationen über die Stabilität des Wirkstoffs in den Formulierungen liefern, sowie ggf. den Einfluss der quantitativen Zusammensetzung der Grundlage auf die IBU-Stabilität untersuchen. Aufgrund der bekanntermaßen hohen Stabilität von IBU [Böhme et al. 2014] wurde - wenn überhaupt - nur eine geringe Gehaltsabnahme erwartet. Trotzdem gaben die Beobachtungen aus Abschnitt 4.2.2.4 in Bezug auf eine mit zunehmender Lagerdauer auftretende Gelbfärbung der IBU-haltigen Systeme und die chromatographischen Untersuchungen aus Abschnitt 4.2.3 Anlass zu der Vermutung, dass Reaktionen des Wirkstoffs mit Bestandteilen der Grundlage zu einer Gehaltsminderung führen könnten. Die im Folgenden vorgestellten Daten behandeln ausgewählte Systeme der in Abschnitt 4.2.2 besprochenen Lagerstudie. Es wurden Systeme mit unterschiedlichem IBU-Gehalt (5 und 10 %), mit variierendem POX:MKT-Gehalt (10I4010, 10I5010, 10I6010, 10I7010) sowie mit steigendem IPA:DMIS-Gehalt (10I5010, 10I5020, 10I5030) ausgewählt, sofern es sich bei dem jeweiligen IPA:DMIS-Mischungsverhältnis um stabile Zubereitungen handelte. Außerdem wurden Systeme aus dem Grenzbereich halbfest-flüssig – darunter Zubereitungen, die in Abschnitt 4.3 für die in vitro Permeationsuntersuchungen eingesetzt wurden – untersucht. Zubereitungen, die erst zum Ende der 12-monatigen Lagerzeit Instabilitäten zeigten (Abschnitt 4.2.2), wurden trotzdem vermessen, wenn sie bereits für die Untersuchungen zur chemischen Stabilität eingelagert wurden. Eine tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse der Gehaltsbestimmung ist im Anhang (Tabelle 8.2) zu finden.

4.2.4.1 Chemische IBU-Stabilität in Zubereitungen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2)

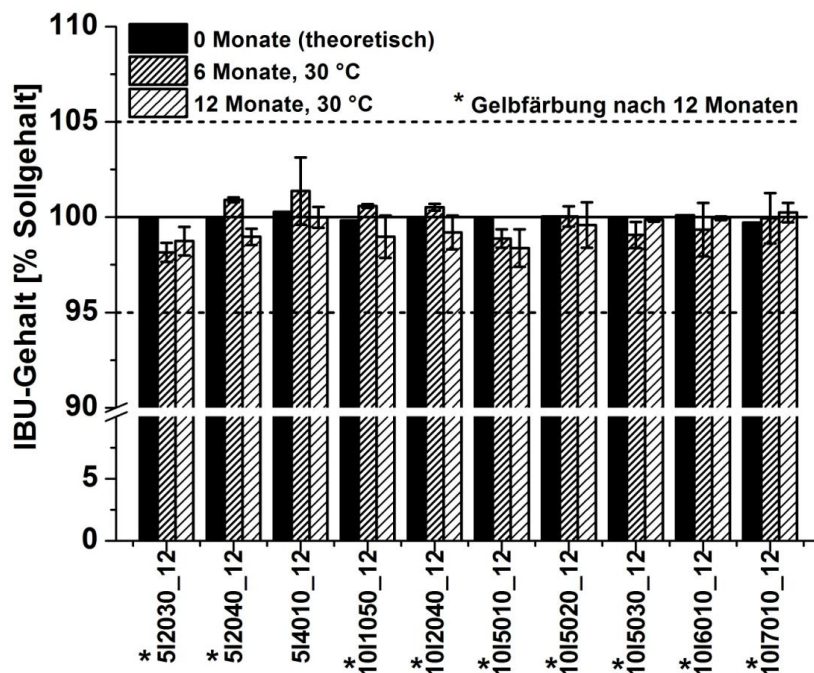


Abbildung 4.20: Ergebnisse der IBU-Gehaltsbestimmung ausgewählter Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (1:2) nach 6 und 12 Monaten Lagerung bei 30 °C.

Für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) wurde zwischen 6 und 12 Monaten Lagerung für keines der untersuchten Systeme eine dramatische Änderung des IBU-Gehaltes festgestellt (Abbildung 4.20), obwohl hier die stärkste Gelbfärbung der Systeme beobachtet wurde (Abschnitt 4.2.2.4) und daher eine Gehaltsabnahme hätte erwartet werden können. Gehaltsänderungen waren meist nicht signifikant und es wurde keine Korrelation mit der quantitativen Zusammensetzung der Systeme festgestellt. Die IBU-Gehalte aller Zubereitungen lagen auch nach 12 Monaten noch innerhalb der für eine Zulassung als Arzneimittel akzeptierten Grenzen von 95 - 105 % des deklarierten Wirkstoffgehalts [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1996].

4.2.4.2 Chemische IBU-Stabilität in Zubereitungen des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1)

Bei den für die Variation IPA:DMIS (2:1) untersuchten Zubereitungen wurde in wenigen Fällen eine signifikante Gehaltsabnahme zwischen 6 und 12 Monaten Lagerung beobachtet (Abbildung 4.21). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Gelbfärbung von Systemen und einer besonders stark ausgeprägten Gehaltsminderung hergestellt werden. Die deutliche Gehaltserhöhung von

10I2030_21 kann durch die Verflüssigung unter Schlierenbildung während der Lagerung (Abschnitt 4.2.2.3) erklärt werden, wodurch der Wirkstoff nicht mehr homogen in der Formulierung verteilt war. Der zwischenzeitlich deutliche Gehaltsanstieg von 5I4010_21 nach 6 Monaten ist möglicherweise ein Artefakt und auf Fehler bei der Probenvorbereitung zurückzuführen, eventuell kam es zur Verdunstung flüchtiger Komponenten, wodurch der Gehalt fälschlicherweise erhöht wurde. Alle IBU-Gehalte lagen auch nach 12 Monaten Lagerung noch in den akzeptablen Grenzen von 95 – 105 % des deklarierten Wirkstoffgehaltes [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1996].

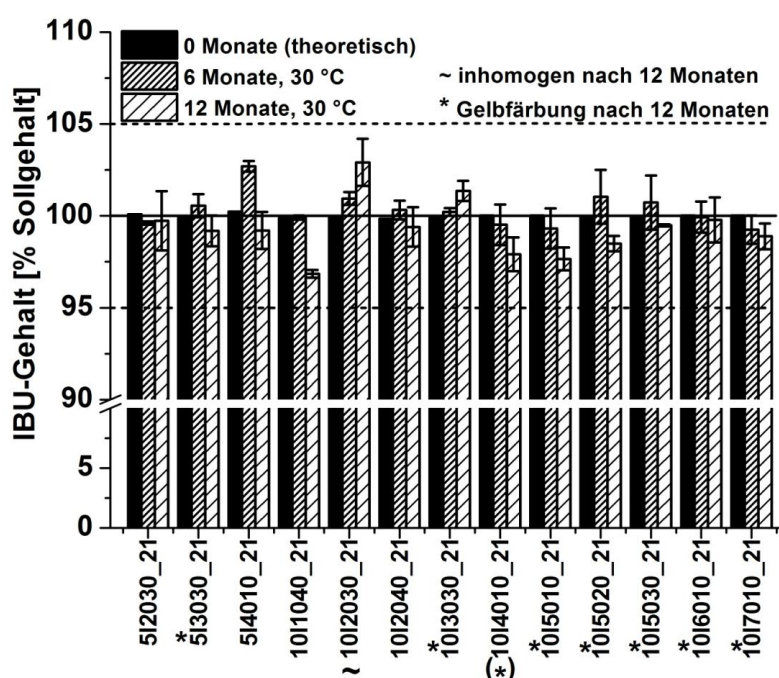


Abbildung 4.21: Ergebnisse der IBU-Gehaltsbestimmung ausgewählter Systeme des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS (2:1) nach 6 und 12 Monaten Lagerung bei 30 °C.

4.2.4.3 HPLC-Analyse einer Beispielformulierung

In diesem Abschnitt ist beispielhaft das mittels HPLC-Analyse erhaltene Chromatogramm von der auch in Kapitel 4.2.4.1 im Rahmen der IBU-Gehaltsbestimmung vermessenen Formulierung 5I2040_12 unmittelbar nach der Herstellung sowie nach 1 Monat Lagerung bei 30 °C dargestellt (Abbildung 4.22). Dieses System wurde ausgewählt, da es nach 6 Monaten Lagerung bereits eine deutliche Gelbfärbung zeigte. Auch wenn die Zubereitung nach 1 Monat Lagerung noch nicht gefärbt war, traten im Chromatogramm im Gegensatz zur frisch hergestellten Formulierung das bereits in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene Signal bei etwa 3,4 min sowie Unregelmäßigkeiten im Bereich des Einspritzpeaks auf. Diese

Veränderungen wurden in allen Chromatogrammen der in den vorangestellten Abschnitten 4.2.4.1 und 4.2.4.2 vermessenen Zubereitungen spätestens bei der Vermessung nach 12 Monaten gefunden (nicht dargestellt). Somit unterstützen die Beobachtungen dieses Abschnitts die Vermutung aus Kapitel 4.2.3.1, dass zwar eine Reaktion zwischen IBU und DMIS bzw. dessen Verunreinigungen stattgefunden haben könnte, diese aber nicht für die Gelbfärbung der Zubereitungen verantwortlich war, sondern vielmehr eine Wechselwirkung zwischen IBU und POX als Ursache der Verfärbung in Frage kommt.

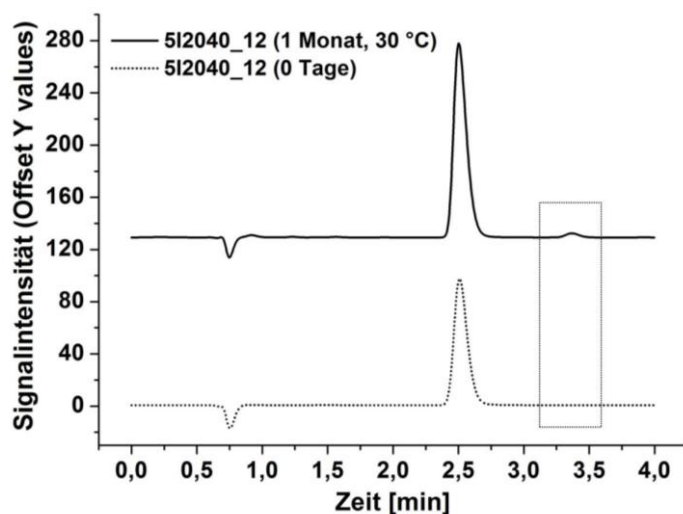


Abbildung 4.22: Chromatogramme (HPLC) von 5I2040_12 unmittelbar nach der Herstellung sowie nach 1 Monat Lagerung bei 30 °C (unterschiedliche Einwaagen).

4.2.5 Zusammenfassende Diskussion der Charakterisierung und Stabilitätsuntersuchungen IBU-haltiger Systeme

Durch die Einarbeitung von IBU in ausgewählte wirkstofffreie Systeme aus Abschnitt 4.1 kam es in Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes zu zahlreichen Änderungen des makro- und mikroskopischen Erscheinungsbildes. Die IBU-Löslichkeit war am höchsten bei Systemen mit geringem Wassergehalt und hohem IPA:DMIS- bzw. POX:MKT-Gehalt (Abschnitt 4.2.1). Durch die im Vergleich zur 24-stündigen 20 °C-Equilibrierung erhöhte Lagertemperatur von 30 °C sowie aufgrund der zunehmenden Lagerdauer wurde während der Lagerstudie eine Löslichkeitserhöhung beobachtet. Diese war aus den Abbildungen in Abschnitt 4.2.2 nur ersichtlich, wenn eine der IBU-Löslichkeitsgrenzen von 5 oder 10 % überschritten wurde, da dies mikroskopisch beobachtet werden konnte, sodass wahrscheinlich alle Systeme von einer Löslichkeitserhöhung betroffen waren. Bei Zubereitungen, die ohne Wirkstoff eine halbfeste Konsistenz zeigten, wurde mit zunehmendem IBU-

Gehalt oft zunächst eine Verfestigung und bei weiterer Gehaltssteigerung eine Konsistenzerweichung bis hin zur Verflüssigung beobachtet. Der Einfluss von IBU auf die Konsistenz wurde daher mit Hilfe rheologischer Methoden weiter untersucht (Abschnitt 4.6). An der Grenze halbfest/flüssig (wirkstofffrei) wurde durch IBU eine Ausweitung des halbfesten Bereichs erreicht. Im Bereich der wirkstofffrei flüssigen inhomogenen Zubereitungen entstanden mit 10 % IBU häufig homogene Flüssigkeiten von guter Stabilität über 12 Monate, während die entsprechenden 5 %-igen Zubereitungen meist eine Phasentrennung zeigten. Mit zunehmender Lagerdauer zeigten viele gelige Systeme eine allmähliche Konsistenzerweichung bis hin zur Umwandlung in hochviskose Flüssigkeiten. Es wurden zwei Arten der Anisotropie beobachtet. Die bereits in Abschnitt 4.1 beschriebenen kristallinen Strukturen wurden durch POX verursacht und traten bei den Zubereitungen mit einem Wassergehalt von 10 % auf. Anisotrope flüssigkristalline Strukturen fanden sich vornehmlich bei Zubereitungen mit 30 – 50 % Wasser. All diese Beobachtungen verdeutlichen, dass IBU direkt an der Strukturbildung der Formulierung beteiligt war und im Fall der halbfesten Systeme in die Gerüststruktur der Formulierung eingebaut wurde. Da im Gegensatz zu den wirkstofffreien Systemen (Abschnitt 4.1) auch in der zweiten Hälfte der Lagerstudie noch viele makro- und mikroskopisch verfolgbare Änderungen der Zubereitungen festgestellt wurden, wurde bei Anwesenheit von IBU offensichtlich deutlich mehr Zeit für die Equilibrierung der Mikrostruktur benötigt bzw. es fanden mehrere Strukturumwandlungen statt. Eine häufig beobachtete Inhomogenität war das Auftreten von Schlieren, die sich in einigen Fällen zu späteren Zeitpunkten in Form eines Sediments absetzten. Außerdem wurde ab 6 Monaten Lagerung eine Gelbfärbung zahlreicher Zubereitungen beobachtet, die sich im Laufe der Lagerstudie verstärkte. Da diese Gelbfärbung erst auftrat, als die Lagerstudie schon deutlich vorangeschritten war, wurde diesbezüglich nur noch eine qualitative Auswertung vorgenommen. Anderenfalls wäre die Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung der Reaktion möglicherweise hilfreich zur Aufklärung gewesen. Es konnte kein direkter Zusammenhang zur quantitativen Zusammensetzung der Formulierungen hergestellt werden, allerdings war die Verfärbung offensichtlich an die Anwesenheit von IBU gebunden, da wirkstofffreie Systeme auch nach Lagerung über 12 Monate nicht betroffen waren (Abschnitt 4.1). Nach subjektiver Einschätzung war die intensivere Farbausprägung bei Systemen mit DMIS-Überschuss (Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2)) vorhanden und es

wurden auch Hinweise auf eine Reaktion zwischen IBU und DMIS oder darin enthaltenen Verunreinigungen gefunden (Abschnitt 4.2.3). Als Ursache der Gelbfärbung vermutet wurde jedoch eher die Bildung gefärbter, hochmolekularer Assoziate aus IBU und POX, da POX-freie Systeme der Lagerproben von IBU in den Einzelkomponenten IPA, DMIS und MKT über 12 Monate Lagerung keine Gelbfärbung zeigten (Abschnitt 4.2.3.1). Außerdem bewirkte die Gelbfärbung von Systemen im Vergleich zu ungefärbten Systemen keine stärkeren Gehaltsminderungen (Abschnitt 4.2.4). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Gelbfärbung nicht oder nur teilweise durch eine chemische Reaktion von IBU mit anderen Komponenten der Zubereitungen verursacht wurde. Eine Assoziatbildung zwischen IBU und POX würde zu keiner weiteren Gehaltsminderung führen, da die chemische Struktur von IBU unverändert bliebe.

Die Untersuchungen zur chemischen IBU-Stabilität ließen keine Schlüsse über einen Zusammenhang zwischen der quantitativen Zusammensetzung der Zubereitungen und Veränderungen des Arzneistoffgehaltes zu. Häufig wurde für die ausgewählten Formulierungen über den gesamten Lagerzeitraum eine Gehaltsminderung beobachtet, wobei signifikante Änderungen vor allem in den letzten 6 Monaten der Lagerung auftraten. Der IBU-Gehalt blieb in allen Fällen innerhalb der akzeptablen Grenzen von 95 - 105 % vom deklarierten Sollgehalt, wobei für die Laufzeitspezifikation auch größere Abweichungen toleriert werden, sofern Untersuchungen zur Haltbarkeit dies begründen können [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1996]. Da wegen zeitlicher Begrenzung und hoher Probenzahlen keine Untersuchungen der Systeme unmittelbar bzw. 24 Stunden nach Herstellung durchgeführt wurden, wurde der anhand der Einwaage berechnete theoretische Gehalt als Ausgangswert angenommen. Zu einer Verfälschung der Ergebnisse könnte die Tatsache beigetragen haben, dass die Herstellung durch hochtouriges Rühren mit einer Wärmeentwicklung verbunden war. Hierdurch könnte es zur Verdunstung flüchtiger Komponenten und somit zu einer Aufkonzentrierung der Proben gekommen sein. Somit wäre der Gehalt fälschlicherweise als zu hoch ermittelt worden, weshalb der Gehalt der Proben dann zum ersten Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten Lagerung in einigen Fällen mehr als 100 % vom Sollgehalt betrug. Da für die Einlagerung dicht verschlossene Gefäße verwendet wurden, sollte während der Lagerstudie theoretisch keine weitere Verdunstung stattfinden. Die Probenvorbereitung war ebenfalls ein kritischer Schritt. Um hier

Verdunstung zu vermeiden, musste bei der Einwaage der Proben sehr zügig gearbeitet werden, wobei eine Verflüchtigung von IPA oder Wasser nicht vollständig ausgeschlossen wurde. Letztlich spielten sicherlich auch analytische Schwankungen eine Rolle. Durch die gute Stabilität des Wirkstoffs war die erwartete Gehaltsabnahme nur sehr gering und wurde so in einigen Fällen möglicherweise von diesen Schwankungen überdeckt.

4.3 In vitro Permeation durch isoliertes humanes Stratum corneum

Die Untersuchung der in vitro Permeation durch isoliertes humanes Stratum corneum wurde durchgeführt, um Kenntnisse über den Einfluss der quantitativen Zusammensetzung der Zubereitungen auf Ausmaß und Geschwindigkeit der IBU-Permeation zu gewinnen. Ein hoher Flux und somit ein schnelles Anfluten des Arzneistoffs am Wirkort ist wichtig für eine erfolgreiche topische Schmerztherapie. Durch schrittweise Modifikation der quantitativen Zusammensetzung sollten Zubereitungen mit höherem IBU-Flux und Permeationskoeffizienten als beim Referenzprodukt doc[®] rezeptiert werden. Hierbei wurde kein Nachbau des Originalproduktes verfolgt, sondern im Hinblick auf die Optimierung der Zusammensetzung auch Formulierungen mit anderem Erscheinungsbild berücksichtigt.

Die Einteilung der folgenden Untersuchungen erfolgte in Permeationsserien, da ein direkter Ergebnisvergleich aufgrund einer sehr hohen intra- und interindividuellen Variabilität der Barriereigenschaften von SC [Southwell et al. 1984] nur dann aussagekräftig ist, wenn die Permeationsuntersuchungen an SC derselben Region eines Spenders stattfinden. Um trotzdem einen bestmöglichen Vergleich der verschiedenen Permeationsserien zu ermöglichen, wurde für jede neue Serie - sofern erforderlich - doc[®] als Referenz eingesetzt. Doc[®] wurde zudem anhand von Rückstellmustern hinsichtlich des Einflusses der Lagerdauer auf die in vitro Permeation untersucht und ein Austausch des Hilfsstoffs DMIS gegen Propylenglycol vorgenommen. Eine Übersicht über die in den einzelnen Permeationsserien getesteten Formulierungen findet sich in Tabelle 3.2 in Abschnitt 3.2.8.1. Zur Vereinfachung wurde der Gehalt der Hilfsstoffe in den folgen Abschnitten immer auf die IBU-freie Grundlage bezogen.

4.3.1 Permeationsserie A

4.3.1.1 Permeationsserie A – IBU-haltige Fertigarzneimittel und 5ITG

In diesem Abschnitt fand zunächst eine Einordnung der Permeationseigenschaften des Referenzproduktes doc[®] (5 % IBU) im Vergleich zu weiteren etablierten Zubereitungen statt (Abbildung 4.23), siehe auch Schmid und Müller-Goymann [2012] sowie Schmid et al. [2012b]. Untersucht wurden die in Apotheken freiverkäufliche O/W-Cremeformulierung ibutop[®] Creme (5 % IBU) und die bereits für die Anwendung in der photodynamischen Therapie mit 5-ALA rezepturmäßig hergestellte Thermogel-Grundlage [Grüning und Müller-Goymann 2006] mit 5 % IBU und MKT statt MIG. Da in dieser Arbeit auf die Verwendung der im Referenzprodukt doc[®] enthaltenen ätherischen Öle (Lavendelöl, Bitterorangenblütenöl) verzichtet wurde, wurde außerdem eine Duftstoff-freie Variante rezeptiert (doc[®]-äÖ).

Wie schon in einer früheren Untersuchung gezeigt wurde [Schmid und Hoffmann 2010], war der Arzneistoffflux für doc[®] erneut um den Faktor 4 größer als für ibutop[®] Creme. Stoye [1997] stellte zudem bereits eine deutliche Überlegenheit des mit doc[®] identischen Dolgit[®] Mikrogel im Vergleich zu ibutop[®] fest. Diese Ergebnisse waren zu erwarten, da es sich bei ibutop[®] um eine zweiphasige Formulierung mit äußerer hydrophiler Phase handelte. Das schlecht wasserlösliche IBU war daher zugunsten der inneren lipophilen Phase verteilt, welche als Depot wirkte, aus der der Arzneistoff hinaus diffundieren musste, um über die hydrophile Phase aus der Zubereitung durch das SC in den Akzeptor zu gelangen. Bei doc[®] lag ein einphasiges System vor, wodurch der Konzentrationsgradient zwischen Formulierung und SC deutlich höher war und deshalb eine schnellere Arzneistoffdiffusion möglich war [Schmid und Hoffmann 2010]. Das IBU-haltige Thermogel, welches bereits für andere Arzneistoffe gute Permeationsergebnisse erzielt hat [Grüning und Müller-Goymann 2008; Lusiana und Müller-Goymann 2011], zeigte einen deutlich höheren IBU-Flux als ibutop[®], war aber dennoch doc[®] unterlegen ($p < 0,05$).

Die zur Verbesserung des Geruchs von doc[®] eingesetzten ätherischen Öle Lavendelöl und Bitterorangenblütenöl (Neroliöl) enthalten Terpene, die Zusammensetzung variiert je nach Literatur stark. Eine Übersicht über die Bestandteile beider Öle findet sich bei Böhme et al. [2011, 2012]. Hauptkomponente des Neroliöls sowie wesentlicher Bestandteil des Lavendelöls ist der Terpenalkohol Linalool. Für Terpenalkohole wurde gezeigt, dass sie einen Teil der SC-Lipide

extrahieren und wahrscheinlich aufgrund der amphiphilen Eigenschaften je nach Molekülstruktur in unterschiedlichem Ausmaß in der Lage sind, durch Interaktion mit den verbliebenen Lipiden in die Lipidbilayer zu interkalieren und so eine Strukturaufweitung im SC zu bewirken, was zu einer Permeationsverbesserung von Arzneistoffen führen kann [Vaddi et al. 2002b; Vaddi et al. 2002a]. Auch für weitere Bestandteile wurde bereits teilweise ein permeationsfördernder Effekt durch Hautproben verschiedenen Ursprungs nachgewiesen. Das in Bitterorangenblütenöl mit bis zu 18 % sowie in Lavendelöl in geringen Mengen (um 1 %) enthaltene D-Limonen verbesserte die Permeation zahlreicher Arzneistoffe, darunter auch POX-haltige IBU-Formulierungen [González und Sumano 2007], und auch das in kleineren Mengen (bis 2,5 %) in Lavendelöl enthaltene 1,8-Cineol hatte oftmals einen signifikanten Effekt, während in manchen Fällen nur eine geringfügige oder keine Penetrationssteigerung beobachtet wurde [Williams und Barry 2004; Babita et al. 2006]. Im hier durchgeführten Experiment hatte in Übereinstimmung zu einem Permeationsexperiment von Winkler [2005] die Abwesenheit der ätherischen Öle keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den IBU-Flux, was sich möglicherweise auch durch den nur geringen Gesamtgehalt ätherischer Öle (zusammen 0,075%) erklären lässt, sodass diese kein Gegenstand weiterer Permeationsuntersuchungen waren.

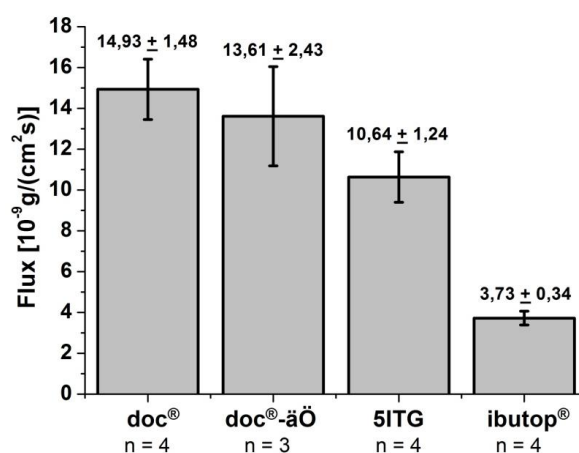


Abbildung 4.23: IBU-Fluxe IBU-haltiger Fertigarzneimittel, doc®-äÖ und 5ITG; Abbildung modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2012].

Mit doc® ist somit bereits eine Formulierung mit hohem IBU-Flux auf dem Markt vorhanden, wobei die Hauptfunktion der ätherischen Öle vor allem die Geruchskorrektur war. Die anderen getesteten Produkte zeigten eine teils deutliche Unterlegenheit gegenüber doc®. In den folgenden Abschnitten sollte nun durch

Modifikation der Grundlagenzusammensetzung eine Erhöhung des IBU-Fluxes erzielt werden, wobei zunächst der Arzneistoffgehalt von 5 % IBU beibehalten wurde, um einen unmittelbaren Vergleich mit doc[®] zu ermöglichen.

4.3.1.2 Permeationsserie A – Variation des POX:MKT-Gehaltes

Bei den im Folgenden vorgestellten Untersuchungen (vergleiche Schmid und Müller-Goymann [2012, 2013] und Schmid et al. [2012b]) fand eine Variation des POX:MKT-Gehaltes bei konstantem IPA:DMIS-Gehalt statt. Es wurde aus beiden Mischungsdreiecken je ein cremiges (3020) und ein geliges (5020) System ausgewählt und mit 5 % IBU rezeptiert. Die entsprechenden Arzneistofffluxe im Vergleich zu doc[®] sind in Abbildung 4.24 dargestellt, wobei alle getesteten Variationen eine deutliche Unterlegenheit gegenüber doc[®] zeigten. Bei den cremigen 5I3020-Zubereitungen, die beide einen Ringing-Effekt zeigten, hatte das IPA:DMIS-Mischungsverhältnis keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Permeation. Ebenso waren die Fluxe der 5I5020-Serie nicht statistisch signifikant verschieden. Bei höherem POX:MKT-Gehalt (50 statt 30 %) war der Arzneistoffflux deutlich geringer. Dies lässt sich durch die größere Anzahl an POX-Mizellen erklären, welche den Arzneistoff einschließen, sodass dieser nur langsam aus der Formulierung freigesetzt wird [Gilbert et al. 1986]. Der höhere POX-Gehalt bewirkte außerdem eine festere Konsistenz, was ebenfalls eine verlangsamte Arzneistoffdiffusion aus der Zubereitung zur Folge haben kann, da die Viskosität einer Zubereitung in reziprok proportionalem Zusammenhang zum Diffusionskoeffizienten steht und somit auch den Flux mitbestimmen kann (Abschnitt 2.1.6). In Permeationsuntersuchungen von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2012] wurde jedoch keine Korrelation zwischen der komplexen Viskosität von Formulierungen (Abschnitt 3.2.13.2) und dem Flux von 5-ALA festgestellt. Chen-Chow und Frank [1981] stellten schon früher fest, dass die „Makroviskosität“ von wässrigen POX-Gelen einen untergeordneten Einfluss auf die Freisetzung von Lidocain hatte und vielmehr die „Mikroviskosität“ in den wässrigen Kanalstrukturen zwischen den POX-Mizellen für die Diffusion des Arzneistoffs eine Rolle spielte. Da diese Bereiche bei höherer POX-Konzentration vermindert sind, wurde dies neben der verbesserten Wirkstofflöslichkeit durch Mizelleinschluss als Ursache für die verschlechterte Lidocainfreisetzung bei Erhöhung des POX-Gehalts genannt. Für die Freisetzung von Flurbiprofen aus verschiedenen Topika beobachteten El Gendy et al. [2002], dass die Viskosität lediglich von untergeordneter Bedeutung war und vielmehr die Art des Vehikels und dessen

Interaktion mit dem Arzneistoff eine Rolle spielte. Sie führten die verringerte Arzneistofffreisetzung bei steigendem POX-Gehalt ebenfalls auf die Abnahme an Wasserkanälen zurück.

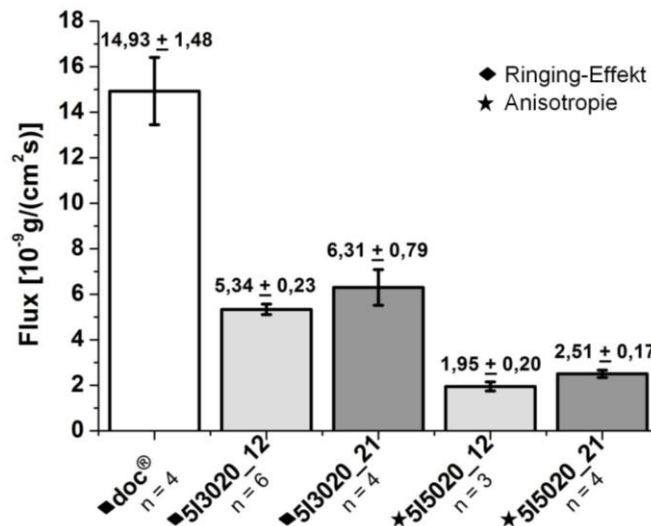


Abbildung 4.24: Vergleich der IBU-Fluxe von doc® und der Systeme 5I3020 und 5I5020 mit variierenden IPA:DMIS-Mischungsverhältnissen; Abbildung modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2012].

Die 5I5020-Systeme waren gelig sowie anisotrop mit Hexagonalstruktur und daher ohne Ringing-Effekt. Auch wenn gezeigt wurde, dass der Einsatz verschiedener flüssigkristalliner Trägersysteme die Permeation von Arzneistoffen durch Hautproben unterschiedlichen Ursprungs verbessern kann [Lopes et al. 2006; Muzzalupo et al. 2010], verhält es sich nicht grundsätzlich so [Brinon et al. 1999]. Die Einbindung von IBU in die anisotrope flüssigkristalline Mikrostruktur könnte hier die Freisetzung aus der Formulierung erschwert haben. Kriwet und Müller-Goymann [1995] untersuchten quantitativ unterschiedlich zusammengesetzte ternäre Systeme aus Diclofenac-Diethylamin, Phospholipid und Wasser, wobei die Inkorporation des amphiphilen Arzneistoffs in die Bilayer lamellarer Systeme dessen Diffusion in der Formulierung erschwerte und folglich seine Freisetzung verlangsamte, was sich auch auf die in vitro Permeation auswirkte, da anstelle der Permeation durch das SC die Freisetzung aus dem Vehikel zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Permeation (Abschnitt 2.1.6) wurde. Da bei den Formulierungen der 5020-Serie außerdem der Wassergehalt niedriger war als bei den 3020-Systemen, resultierte möglicherweise eine geringere Hydratation des SC, was nachteilige Auswirkungen auf die Permeation haben kann [Williams und Barry 2004]. Die höhere IBU-Löslichkeit in den

5020-Zubereitungen müsste außerdem eine geringere thermodynamische Aktivität des Arzneistoffs zur Folge gehabt haben.

4.3.2 Permeationsserie B – Variation des POX:MKT- und IBU-Gehaltes

In der Permeationsserie B (vergleiche Schmid und Müller-Goymann [2012]) fand eine weitere Reduktion des POX:MKT-Gehaltes auf 15 % statt. Hierdurch wurde der Flux für die entsprechenden 5 %-igen Formulierungen aus den in Abschnitt 4.3.1.2 genannten Gründen für beide IPA:DMIS-Mischungsverhältnisse auf einen vergleichbaren Wert gesteigert, sodass kein signifikanter Unterschied zu doc[®] mehr vorhanden war (Abbildung 4.25, links). Durch den geringeren POX:MKT- und somit höheren Wassergehalt kam es zu einer Verschlechterung der IBU-Löslichkeit, sodass ein Teil des Arzneistoffs in suspendierter Form vorlag, wobei eine genaue Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit nicht vorgenommen wurde. Die Kristalle waren vor allem beim Auftragen von Formulierung 5I1520_12 auf der Haut spürbar, weshalb das System nicht für die Anwendung am Patienten in Frage kommt.

Eine weitere Möglichkeit zur Permeationsverbesserung ist die Erhöhung der Arzneistoffkonzentration [Hadgraft 2001]. Daher wurde im nächsten Schritt der Arzneistoffgehalt für das System 3020_12 bis knapp unter dessen Sättigungslöslichkeit von 7 % IBU (Abschnitt 4.2.1.1) angehoben, wodurch aber nur eine tendenzielle und keine statistisch signifikante Verbesserung des Fluxes erzielt wurde (Abbildung 4.25, rechts). Für einen merklichen Effekt war die Gehaltssteigerung von 5 auf 6,5 % IBU demnach noch zu gering.

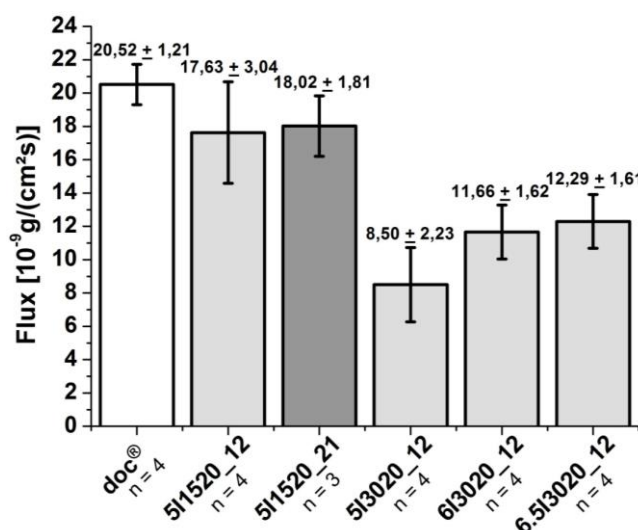


Abbildung 4.25: Vergleich der IBU-Fluxe von Permeationsserie B; Abbildung modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2012].

4.3.3 Permeationsserie C – Variation des IPA:DMIS- und IBU-Gehaltes

4.3.3.1 Permeationsserie C – Teil 1

In Permeationsserie C (Abbildung 4.26), siehe auch Schmid und Müller-Goymann [2012, 2013], fand zunächst eine Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes (Verhältnis 1:2) von 30 auf 40 % bei gleichbleibendem POX:MKT-Gehalt von 20 % und einem IBU-Gehalt von 5 % statt. Dies führte zu einer Steigerung des Arzneistofffluxes in die Größenordnung von doc[®]. Die Permeationsförderung durch IPA in Kombination mit Wasser beruht auf einer Fluidisierung der Lipidstruktur des SC [Brinkmann und Müller-Goymann 2003]. DMIS erhöht die Löslichkeit von IBU im SC durch Verdrängung von Wasser und kann auch selbst durch die Haut permeieren, wodurch Wirkstoffmoleküle mitgeführt werden können [Squillante et al. 1998]. In den in diesem Abschnitt besprochenen Systemen war die IBU-Löslichkeit durch den größeren IPA:DMIS-Anteil erhöht im Vergleich zu denjenigen der Permeationsserie B (Kapitel 4.3.2), sodass mehr Wirkstoff eingearbeitet werden konnte. Durch Verdopplung des IBU-Gehaltes (10I2040_12) wurde der Flux so weiter gesteigert und übertraf nun denjenigen des Fertigarzneimittels. Der höchste Flux der in Abbildung 4.26 dargestellten Systeme wurde bei weiterer Erniedrigung des POX:MKT-Gehaltes auf 10 % und Erhöhung des IPA:DMIS-Anteils auf 50 % unter Beibehaltung von 10 % IBU (vollständig gelöst) erzielt. Zu beachten ist, dass es sich bei der entsprechenden Formulierung 10I1050_12 um ein flüssiges System handelte.

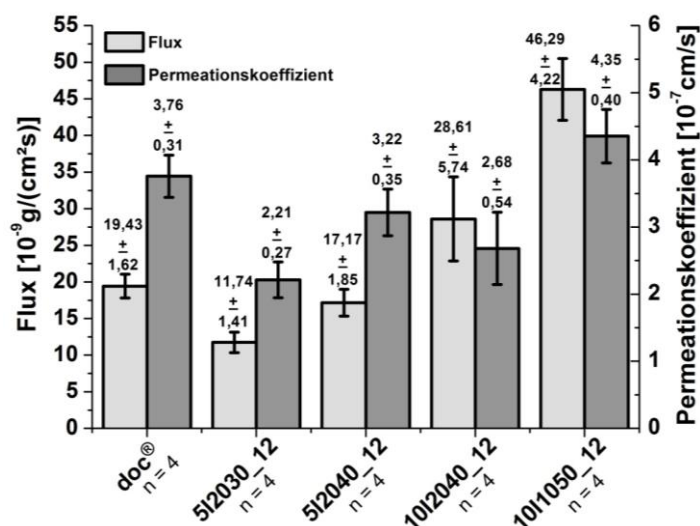


Abbildung 4.26: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von ausgewählten Formulierungen aus Permeationsserie C; Abbildung modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2012, 2013].

Da bei den in Abbildung 4.26 besprochenen Systemen Zubereitungen mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt eingesetzt wurden, ist dort zusätzlich zum Flux der auf die Arzneistoffkonzentration bezogene Permeationskoeffizient (Abschnitt 2.1.6) dargestellt. 10I2040_12 und 10I1050_12 bewirkten diesbezüglich im Vergleich zu doc[®] keine statistisch signifikante Verbesserung. Ebenfalls wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Permeationskoeffizienten der Formulierungen 10I2040_12 und 5I2040_12 gefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Hautpermeabilität von diesen Zubereitungen jeweils in vergleichbarem Ausmaß beeinflusst wurde.

4.3.3.2 Permeationsserie C – Teil 2

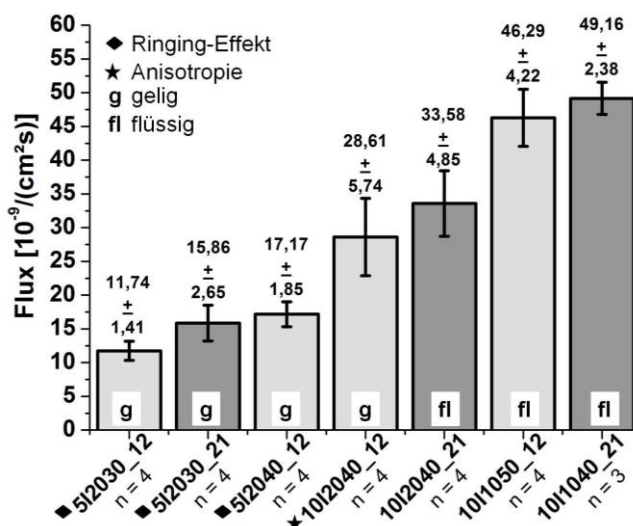


Abbildung 4.27: IBU-Fluxe von Formulierungen aus Permeationsserie C – Teil 2.

In Abbildung 4.27 sind die Fluxe von weiteren in Permeationsserie C untersuchten Systemen dargestellt. Von links nach rechts wurde zunächst eine Variation der Mischungsverhältnisse IPA:DMIS für Formulierung 5I2030 vorgenommen, wobei kein statistisch signifikanter Einfluss auf den Flux festgestellt wurde. Bei beiden Systemen handelte es sich um gelige bis cremige, isotrope Zubereitungen mit Ringing Effekt. 5I2040_12 und 10I2040_12 wurden bereits in Abschnitt 4.3.3.1 besprochen. Zusätzlich ist hier die Variation 10I2040_21 dargestellt. Ein wichtiger Unterschied war die Konsistenz der Systeme, da es sich bei 10I2040_12 um eine gelige anisotrope Zubereitung und bei 10I2040_21 um ein flüssiges isotropes System handelte. Trotz des Konsistenzunterschiedes wurde nur eine tendenzielle, statistisch nicht signifikante, Erhöhung des IBU-Fluxes beobachtet. Der hohe Flux des bereits in

Abschnitt 4.3.3.1 besprochenen Systems 10I1050_12 wurde von der ebenfalls flüssigen Formulierung 10I1040_21 erreicht und tendenziell sogar übertroffen.

4.3.3.3 Permeationsserie C – Vergleich der besten Systeme mit doc[®]

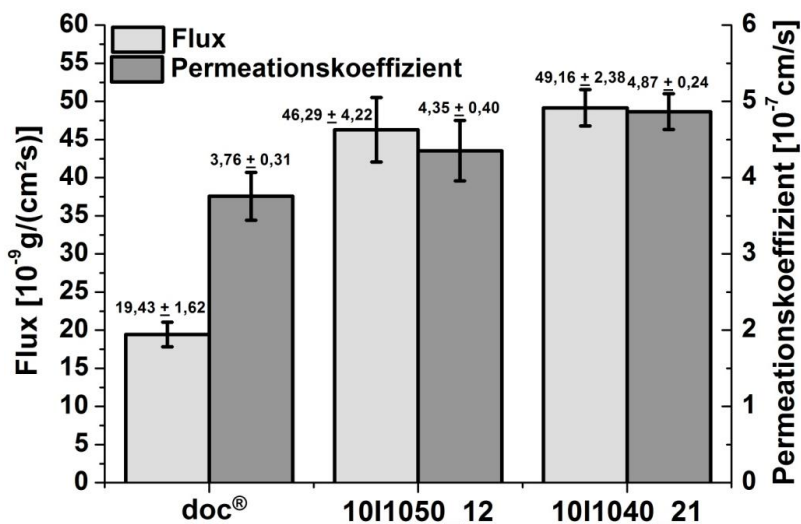


Abbildung 4.28: Vergleich der Arzneistofffluxe und Permeationskoeffizienten der besten Systeme aus Permeationsserie C.

Abbildung 4.28 fasst die höchsten Arzneistofffluxe und Permeationskoeffizienten der jeweiligen Formulierungen aus Permeationsserie C zusammen. Da der IBU-Gehalt von doc[®] im Vergleich zu den anderen beiden Systemen (10 % IBU) lediglich die Hälfte betrug, unterschieden sich die Arzneistofffluxe deutlich voneinander, während die Permeationskoeffizienten in vergleichbarer Größenordnung lagen. 10I1040_21 zeigte in Bezug auf den Permeationskoeffizienten eine statistisch signifikante Überlegenheit zum Fertigarzneimittel ($p < 0,01$), die Hautpermeabilität wurde durch diese Zubereitung also möglicherweise stärker beeinflusst. Der Grund für diese Überlegenheit könnte der bei 10I1040_21 im Vergleich zu 10I1050_12 höhere IPA- und Wassergehalt gewesen sein. Da es sich bei beiden selbst rezeptierten Systemen um flüssige Formulierungen handelte, wäre deren Anwendung als Sprühformulierung möglich. Die physikalische Stabilität war über 12 Monate gegeben (Abschnitt 4.2.2). Trotz keiner (10I1050_12) bzw. nur geringer Überlegenheit (10I1040_12) bezüglich der Permeationskoeffizienten könnte der Einsatz dieser Systeme in der topischen Schmerztherapie sinnvoll sein, da die absolut permeierte Wirkstoffmenge durch die größeren IBU-Fluxe im Vergleich zu doc[®] deutlich erhöht war, was zu einem schnelleren Anfluten des Arzneistoffs am Wirkort in höherer Konzentration führen könnte. Dies wiederum könnte in einer effizienteren Schmerzlinderung resultieren. Eine Erhöhung des Arzneistoffgehaltes von doc[®] war wegen der geringen

Sättigungslöslichkeit von 6 % IBU, welche durch Einarbeitung unterschiedlicher IBU-Mengen in das Fertigarzneimittel und anschließendes Vorgehen analog zu Abschnitt 3.2.7.1 bestimmt wurde, nicht in ausreichender Höhe möglich.

4.3.4 Permeationsserie D – weitere flüssige Zubereitungen

In Permeationsserie C (Abschnitt 4.3.3.3) wurde gezeigt, dass die beiden flüssigen Systeme 10I1050_12 und 10I1040_21 einen im Vergleich zu doc[®] deutlich erhöhten Flux bei vergleichbarem bzw. höherem Permeationskoeffizienten erzielten. Diese Ergebnisse gaben den Anlass zur Untersuchung weiterer flüssiger Formulierungen, wobei entsprechend der Beobachtung, dass eine Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes die Permeation verbessern konnte (Abschnitt 4.3.3.1), der IPA:DMIS-Anteil bei gleichbleibendem POX:MKT-Gehalt von 10 % weiter vergrößert wurde. Bei allen im Folgenden besprochenen Systemen handelte es sich um farblose, transparente und homogene Flüssigkeiten mit vollständig gelöstem Wirkstoff. Für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) wurden in dieser Permeationsserie die Formulierungen 10I1060_12 und 10I1070_12 zusammen mit dem bereits in Permeationsserie C untersuchten System 10I1050_12 getestet. 10I1050_12 und 10I1060_12 waren physikalisch über 12 Monate stabil, die Formulierung 10I1070_12 war über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten stabil, nach 12 Monaten Lagerung traten feine Ausflockungen auf (Abschnitt 4.2.2.2). Die Permeationsergebnisse sind in Abbildung 4.29 dargestellt. Eine Erhöhung des IPA:DMIS-Gehalts von 50 auf 60 % bewirkte eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) Verbesserung des Fluxes. Eine weitere Erhöhung des IPA:DMIS-Anteils auf 70 % hatte dagegen eine drastische Verschlechterung der IBU-Permeation zur Folge, sodass der Flux sogar doc[®] mit nur halb so großem IBU-Gehalt signifikant unterlegen war ($p < 0,05$). Offensichtlich gab es demnach ein Optimum für die in vitro Permeation der 10 %-igen Systeme, welches im Bereich von Formulierung 10I1060_12 lag. Möglicherweise war bei 10I1070_12 durch den sehr hohen IPA:DMIS-Gehalt die IBU-Löslichkeit in der Formulierung derart erhöht (vergleiche Abschnitt 4.2.1.1), dass dessen thermodynamische Aktivität nur noch gering war. Da DMIS außerdem in der Lage sein soll, Wirkstoffe in das SC zu transportieren und dort deren Löslichkeit zu erhöhen [Squillante et al. 1998], könnte es dort zu einer vermehrten IBU-Anreicherung gekommen sein (vergleiche Abschnitt 4.4.4). Die Triebkraft für den Arzneistoff, aus der Formulierung durch das SC in die Akzeptorlösung zu diffundieren, wäre folglich stark vermindert. Dieser

Zusammenhang wurde für DMIS bereits in der Literatur diskutiert [Otto et al. 2008]. Ähnlich wie in Abschnitt 2.1.7 für Ethanol beschrieben, könnte ein solcher Effekt außerdem auch für IPA vermutet werden. Eine andere Erklärung wäre, dass durch den verhältnismäßig geringen Wassergehalt von 20 % in Formulierung 10I1070_12 die Hydratation des SC nicht mehr ausreichend war. Der permeationsfördernde Effekt von IPA kann nur bei ausreichender Hydratation zum Tragen kommen [Brinkmann und Müller-Goymann 2003]. Ist die IPA-Konzentration zu hoch, kann das SC zu stark ausgetrocknet werden. Ein konzentrationsabhängiger Effekt auf die Permeation von Wirkstoffen - auch von IBU - wurde bereits für Ethanol beschrieben [Babita et al. 2006; Watkinson et al. 2009]. Für viele Arzneistoffe einschließlich IBU fand demnach mit steigendem Alkoholgehalt zunächst eine Permeationsverbesserung statt. Ab etwa 70 % (V/V) Ethanol verschlechterte sich die Permeation, da die Dehydratation des SC eine Versteifung der Lipidbilayer bewirken kann.

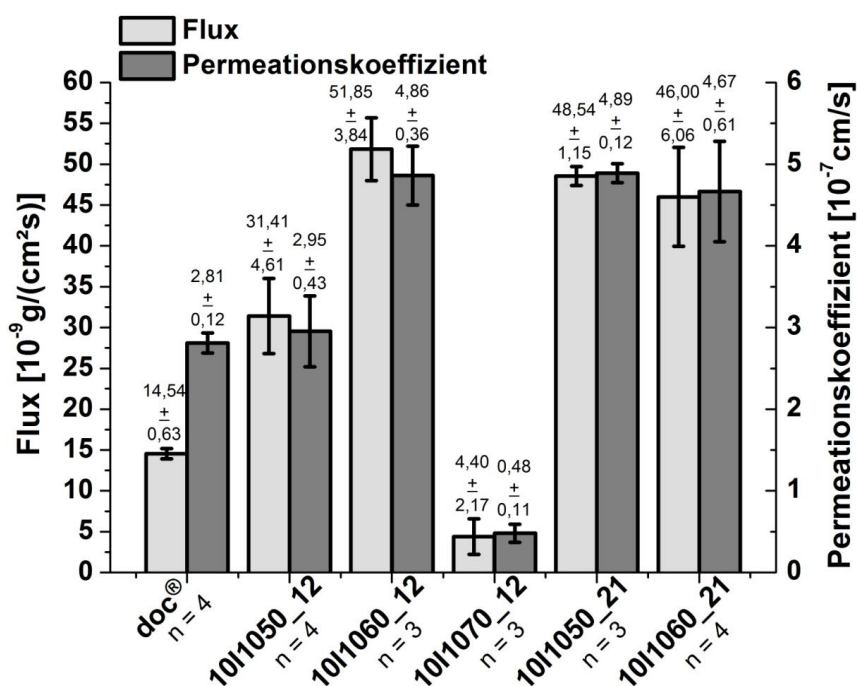


Abbildung 4.29: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von Permeationsserie D.

Unter Berücksichtigung vergleichbarer Fluxe von 10I1050_12 und 10I1040_21 (letztgenannte Formulierung wurde wegen der zu geringen Größe des SC-Stückes in dieser Permeationsserie nicht untersucht, vergleiche jedoch Abbildung 4.28) wurde bei den beiden für die Variation IPA:DMIS (2:1) getesteten Systemen 10I1050_21 und 10I1060_21 durch den gesteigerten IPA:DMIS-Gehalt ein hoher Flux erzielt (Abbildung 4.29). Allerdings bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zubereitungen – demnach ist auch hier nur mit

Einschränkungen von einer Steigerung des Fluxes durch Erhöhung des IPA-DMIS-Anteiles auszugehen. Während 10I1050_21 über 12 Monate Lagerung physikalisch stabil blieb, bildete Formulierung 10I1060_21 ab 6 Monaten Lagerung ein feines Sediment (Abschnitt 4.2.2.3). Das System 10I1070_21 wurde aufgrund des hohen IPA-Anteils und der daraus resultierenden potentiellen Schädigung des SC, die für 10I1070_12 bereits gezeigt wurde, nicht untersucht.

Die Betrachtung der Permeationskoeffizienten aller Formulierungen (Abbildung 4.29, jeweils rechte Balken) zeigt, dass mit Ausnahme von 10I1050_12 und 10I1070_12 für alle in dieser Serie getesteten Formulierungen eine statistisch signifikante Überlegenheit ($p < 0,001$) gegenüber doc[®] bestand. Die Beeinflussung der Barriereigenschaften des SC war demnach durch diese Systeme stärker als durch das Fertigarzneimittel.

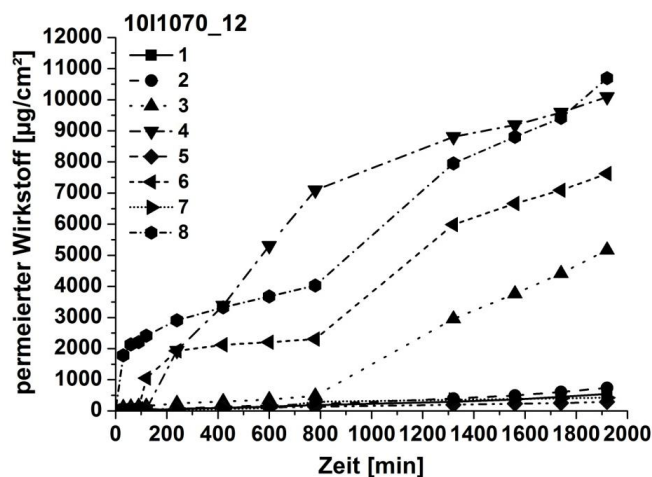


Abbildung 4.30: Permeationsprofile der Einzelmessungen von 10I1070_12.

Ein häufig auftretendes Problem beim Einsatz der flüssigen Systeme mit hohem IPA-Anteil war eine SC-Schädigung, die durch das sprunghafte Ansteigen des Permeationsgraphen zu erkennen war und die Reproduzierbarkeit der Messung stark beeinträchtigte. Teilweise wurde das sogenannte *dose dumping* bereits bei der ersten Probennahme beobachtet und das SC wirkte nach Ende der Messung „aufgelöst“. In Abbildung 4.30 sind die Permeationsprofile mehrerer Einzelmessungen für Formulierung 10I1070_12 dargestellt. Experimente, bei denen es offensichtlich zu einer Schädigung des SC kam (hier Messungen 3, 4, 6 und 8), wurden dann nicht für die Auswertung der Permeation herangezogen.

4.3.5 Permeationsserie E – doc[®] Rückstellmuster

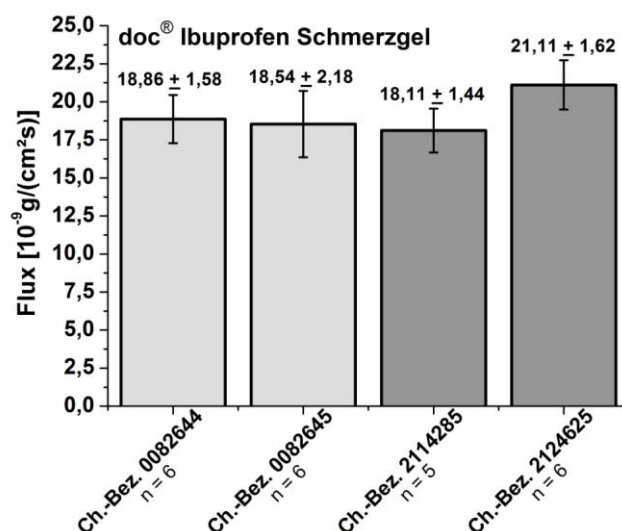


Abbildung 4.31: IBU-Fluxe von Permeationsserie E: doc[®] Rückstellmuster.

In dieser Permeationsserie wurde untersucht, ob die Lagerung von doc[®] einen Einfluss auf die in vitro Hautpermeation hat, da diesbezüglich bereits ein deutlicher Einfluss auf das Erscheinungsbild zahlreicher Formulierungen beobachtet wurde (Abschnitt 4.2). Hierzu waren vier Rückstellmuster verfügbar. Es handelte sich um zwei über einen längeren Zeitraum gelagerte Chargen, deren Herstellungsdatum zum Untersuchungszeitpunkt etwa 2 Jahre und 4 Monate zurücklag. Außerdem wurden zwei aktuelle Chargen untersucht, welche 1 bzw. 2 Monate vor Durchführung der Permeationsuntersuchung hergestellt wurden. Weitere Angaben sind Tabelle 3.2 (Abschnitt 3.2.8.1) zu entnehmen. In Abbildung 4.31 sind die IBU-Fluxe für die vier untersuchten Chargen dargestellt. Alle Werte waren ähnlich, die Lagerdauer hatte also keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß und die Geschwindigkeit der in vitro Hautpermeation. Dennoch wurden bei der Vorbereitung der Permeationsexperimente makroskopische Unterschiede zwischen den älteren und neueren Chargen bemerkt. Die beiden älteren Chargen zeigten eine Konsistenzverweichung, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Lagerstudie der IBU-haltigen Systeme (Abschnitt 4.2.2) war, bei der zahlreiche zunächst halbfeste Systeme mit zunehmender Lagerdauer ihre Konsistenz hin zu (dick)flüssigen Formulierungen veränderten. Um diesen Aspekt weiter zu untersuchen, wurden deshalb Fließkurven von doc[®] und weiteren ausgewählten Zubereitungen vor und nach Lagerung über 6 Monate aufgenommen, welche in Abschnitt 4.6 besprochen werden. Wegen der fast identischen qualitativen Zusammensetzung der in dieser Arbeit untersuchten Zubereitungen kann vermutet

werden, dass bei Lagerung der Systeme über den entsprechenden Zeitraum ebenfalls kein negativer Einfluss auf die IBU-Permeation zu erwarten ist, was in weiteren Experimenten bestätigt werden müsste.

4.3.6 Permeationsserie F – Austausch von DMIS gegen Propylenglykol für doc[®]-äÖ

Anlass für diese Untersuchung war die Vermutung, dass DMIS zu Inkompatibilitäten mit eingearbeiteten Arzneistoffen führen könnte. In einer früheren Arbeit wurde für das Antimykotikum Terbinafinhydrochlorid in qualitativ identisch zusammengesetzten Grundlagen eine deutliche Gehaltsabnahme zusammen mit einer Gelbfärbung gezeigt und eine Beteiligung von DMIS an der Verfärbungsreaktion diskutiert [Lusiana 2012]. Die Gelbfärbung wurde auch in den hier untersuchten IBU-haltigen Formulierungen beobachtet (Abschnitt 4.2.2.4), wobei eine Gehaltsminderung – sofern vorhanden – aufgrund der guten Stabilität von IBU nur gering war (Abschnitt 4.2.4). Der Ursprung der Gelbfärbung wurde bisher nicht weiter identifiziert und es wurde unter anderem diskutiert, dass die Bildung eines Reaktionsprodukts aus IBU und DMIS oder mit einer Verunreinigung (z. B. Synthesezwischenprodukt oder Katalysatorrückstand) stattfand. Bei Erstellung dieser Arbeit war DMIS in keinem Arzneibuch monographiert, sodass die Reinheitsanforderungen an diese Substanz bisher nicht verbindlich spezifiziert wurden. Durch den Austausch von DMIS gegen eine andere Substanz mit vergleichbaren Eigenschaften könnte diese Problematik umgangen werden. Daher wurde exemplarisch für doc[®]-äÖ ein Austausch von DMIS gegen die gleiche Masse Propylenglykol vorgenommen, welches im Europäischen Arzneibuch monographiert ist. Die Rezeptierung beider doc[®]-Varianten erfolgte ohne den Zusatz der ätherischen Öle (Lavendelöl, Bitterorangenblütenöl). Zusätzlich wurden Lagerproben (30 °C) für die makro- und mikroskopische Untersuchung nach 1, 3, 6 und 12 Monaten hergestellt (entsprechend Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). Eine Übersicht über makro- und mikroskopische Eigenschaften ist in Tabelle 4.5 dargestellt. Hinsichtlich der dort aufgeführten Kriterien war zunächst kein Unterschied zwischen den beiden Zubereitungen feststellbar. Nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C wurde für doc[®]-äÖ erstmalig eine Verflüssigung festgestellt, während doc[®]-äÖ_PG über den gesamten Lagerzeitraum keine merklichen Veränderungen zeigte. Ob die Abwesenheit von DMIS hierzu beitrug, müsste in weiteren Experimenten untersucht werden. Die Konsistenzermweichung von doc[®] nach Lagerung wurde bereits in Abschnitt 4.3.5 beschrieben.

Die Fluxe und Permeationskoeffizienten der Permeationsuntersuchungen sind in Abbildung 4.32 dargestellt, wobei beide Größen jeweils keine signifikanten Unterschiede zeigten. In der Literatur wurden für PG und DMIS vergleichbare Mechanismen für die Wirkung als Permeationsverbesserer postuliert [Squillante et al. 1998]. Demnach können sie einerseits als Cosolventien die Löslichkeit von Wirkstoffen im SC erhöhen, indem Wasser verdrängt wird, und andererseits auch selbst durch die Haut permeieren, wodurch Wirkstoffmoleküle mittels „Carriereffekt“ mitgeführt werden können. Dieser Effekt könnte durch eine Fluidisierung der Lipidstruktur, wie sie auch für das in beiden Systemen enthaltene IPA gezeigt wurde [Brinkmann und Müller-Goymann 2003], verstärkt werden, da DMIS bzw. PG so leichter in die Haut permeieren könnten. Squillante et al. [1998] beschrieben solch einen synergistischen Effekt für Ölsäure zusammen mit DMIS und PG, wobei die Ölsäure durch die Interaktion mit SC-Lipiden zu einer Strukturaufweitung der Bilayer-Struktur beitrug [Williams und Barry 2004].

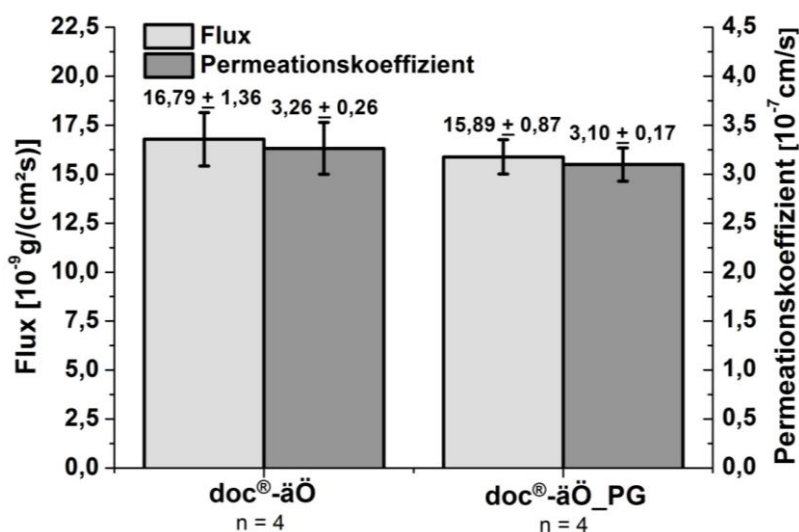


Abbildung 4.32: IBU-Fluxe und Permeationskoeffizienten von Permeationsserie F: Austausch von DMIS gegen PG für doc[®]-äÖ.

Tabelle 4.5: Makroskopische und mikroskopische Charakterisierung von doc[®]-äÖ und doc[®]-äÖ_PG.

Formulierung	nach 24 Stunden Lagerung bei 20 °C	nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C
doc [®] -äÖ	gelig (transparent) isotrop keine IBU-Kristalle	dickflüssig (transparent) isotrop keine IBU-Kristalle
doc [®] -äÖ_PG	gelig (transparent) isotrop keine IBU-Kristalle	unverändert

4.3.7 Zusammenfassende Diskussion der Permeationsuntersuchungen

Die durchgeführten in vitro Permeationsuntersuchungen haben gezeigt, dass der Flux und somit Ausmaß und Geschwindigkeit der IBU-Permeation stark durch die quantitative Zusammensetzung des Vehikels beeinflusst wurden. Hierbei hatte das eingesetzte IPA:DMIS-Mischungsverhältnis keinen signifikanten Einfluss auf die Permeation, sondern eher die aus der Zusammensetzung resultierende Konsistenz und Mikrostruktur, z. B. in Form unterschiedlicher flüssigkristalliner Assoziate. Innerhalb eines konstanten Mischungsverhältnisses (hier untersucht für IPA:DMIS (1:2) in Permeationsserie C und D) wurden die besten Ergebnisse bei niedrigem POX:MKT-Gehalt, erhöhtem IPA:DMIS-Anteil sowie hohem IBU-Gehalt erhalten. Nachteile eines geringen POX:MKT-Gehaltes waren die verringerte IBU-Löslichkeit, sodass teilweise Suspensionszubereitungen entstanden, sowie der Einfluss auf die Konsistenz, da ein geringer POX-Anteil die Bildung flüssiger statt halbfester Systeme zur Folge hatte. Die Steigerung des IPA-DMIS-Gehaltes führte nur innerhalb gewisser Grenzen zu einer Verbesserung der IBU-Permeation, bei weiterer Konzentrationserhöhung wurde der Flux nicht mehr zusätzlich erhöht sondern nahm im Fall von 10I1070_12 sogar ab. Als nachteilig an einem hohen IPA:DMIS-Gehalt ist die potentiell schlechtere Hautverträglichkeit zu sehen, die für alle getesteten Systeme vor einer Anwendung am Patienten noch überprüft werden müsste. Problematisch bei der Erhöhung des IBU-Gehaltes waren die durch die Zusammensetzung des Vehikels vorgegebene Sättigungslöslichkeit sowie der konzentrationsabhängige Effekt auf die Konsistenz der Formulierungen, da mit zunehmender IBU-Konzentration die Verflüssigung der Systeme möglich war (Abschnitt 4.2). Unter den halbfesten Systemen mit 5 % IBU wurden hinsichtlich des Fluxes keine doc[®] überlegenen Systeme rezeptiert. Es gab lediglich Systeme mit vergleichbarem IBU-Flux (5I1530_21, 5I1520_12/21, 5I2040_12). Demnach scheint hier unter Beibehaltung der gewählten Mischungsverhältnisse kein weiteres Potential für eine Optimierung der Formulierung mehr vorzuliegen. Die vielversprechendsten Systeme aufgrund ihrer erhöhten Fluxes waren flüssig mit den höchsten Werten bei 10I1060_12, 10I1050_21 und 10I1060_21. Ob bei diesen potentiell als Sprühformulierungen anwendbaren Systemen eine weitere Permeationsverbesserung ohne Schädigung der Hautbarriere möglich ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Als empfehlenswerte Möglichkeit der Einflussnahme mit dem Ziel der Permeationsverbesserung bliebe die weitere

Erhöhung des IBU-Gehaltes. So könnte der IBU-Flux und damit die absolut permeierte Wirkstoffmenge, die wichtig für eine schnell einsetzende und wirksame Schmerzlinderung ist, eventuell weiter gesteigert werden, wobei unbedingt der bereits angesprochene konzentrationsabhängige Einfluss auf die Konsistenz, Mikrostruktur und Stabilität der Systeme berücksichtigt werden muss.

Da der Austausch von DMIS gegen PG in den durchgeführten Permeationsuntersuchungen keine erkennbaren Nachteile mit sich brachte, sollte die Eignung von PG als alternativer Hilfsstoff in weiteren Experimenten überprüft werden, z. B. auch hinsichtlich der Stabilität und dem Erscheinungsbild der resultierenden Systeme.

4.4 Extraktion der verbliebenen Wirkstoffmenge aus Stratum corneum nach Beendigung der Permeationsexperimente

Über die Extraktion von IBU aus SC sollte die Anreicherung des Wirkstoffs im SC untersucht werden. So können beispielsweise Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob der Wirkstoff zügig durch die Haut hindurch permeiert oder ob eher eine Wirkstoffanreicherung mit Depotbildung im SC stattfindet und Informationen über die Effektivität von permeationsverbessernden Hilfsstoffen erhalten werden [Loth 1991]. In einigen Fällen wurde eine im Vergleich zu den Permeationsversuchen abweichende Anzahl an Experimenten ausgewertet. Gründe hierfür waren beispielsweise die Beschädigung und Verlust von Teilen des SC beim Auseinanderbauen der Franz-Zellen oder offensichtliche „Ausreißer“, z. B. durch nicht hinreichend entfernte Formulierung. Es wurden zudem nur Ergebnisse von Extraktionsexperimenten verwendet, welche auch für die Permeationsuntersuchungen ausgewertet wurden. Eine tabellarische Auflistung der Experimentenanzahl und der Messergebnisse ist in Tabelle 8.4 im Anhang zu finden.

4.4.1 SC-Extraktion für Permeationsserie A

In Abbildung 4.33 sind neben den extrahierten Wirkstoffmengen für Permeationsserie A auch die IBU-Fluxe der Formulierungen (Abschnitt 4.3.1) dargestellt. Die für doc[®] und doc[®]-äÖ aus dem SC extrahierten Wirkstoffmengen zeigten ebenso wie der Flux keinen signifikanten Unterschied, wobei zu beachten ist, dass für doc[®]-äÖ nur zwei Experimente zur SC-Extraktion auswertbar waren. Auffällig ist die recht hohe extrahierte Wirkstoffmenge für 5ITG, wegen der großen Schwankungen ist dieser Wert aber kritisch zu hinterfragen. Ob sich aus 5ITG

tatsächlich eine solch große Menge Wirkstoff im SC anreicherte oder ob hier Fehler bei der Durchführung der Extraktion (z. B. ungenügende SC-Säuberung) gemacht wurden, müsste durch Wiederholung des Experiments überprüft werden. Für ibutop[®] Creme mit vergleichsweise geringem Flux wurde auch nur eine geringe Menge IBU extrahiert.

Bei Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS bestand bei den entsprechenden Zubereitungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fluxen (Abschnitt 4.3.1.2). Es waren lediglich Tendenzen erkennbar, welche sich auch in den extrahierten Wirkstoffmengen widerspiegeln: Aus 5I3020_21 und 5I5020_21 wurde jeweils mehr Wirkstoff als aus 5I3020_12 und 5I5020_12 extrahiert. Auch wenn für viele Zubereitungen dieser Serie eine Korrelation zwischen Flux und extrahierter IBU-Menge bestand, gab es wie oben beschrieben einige Abweichungen. Die für doc[®] bzw. doc[®]-äÖ extrahierte Wirkstoffmenge war im Verhältnis zum Flux eher gering. Für eine Absicherung dieser Zusammenhänge müssten die Experimente zur SC-Extraktion dieser Serie reproduziert werden. Eine mögliche Fehlerquelle war die Aufarbeitung des SC unmittelbar nach der Permeation. Während doc[®] und ibutop[®] eine sehr weiche Konsistenz besaßen und sich somit leicht manuell vom SC entfernen ließen, zeigten die anderen Systeme meist eine deutlich festere Konsistenz, was sie auch stärker am SC anhaften ließ. Die für die Zubereitungen der 5I3020- und 5I5020-Serie im Verhältnis zum Flux teilweise recht hohen extrahierten IBU-Mengen könnten daher auch durch eine unzureichende Säuberung des SC verschuldet sein.

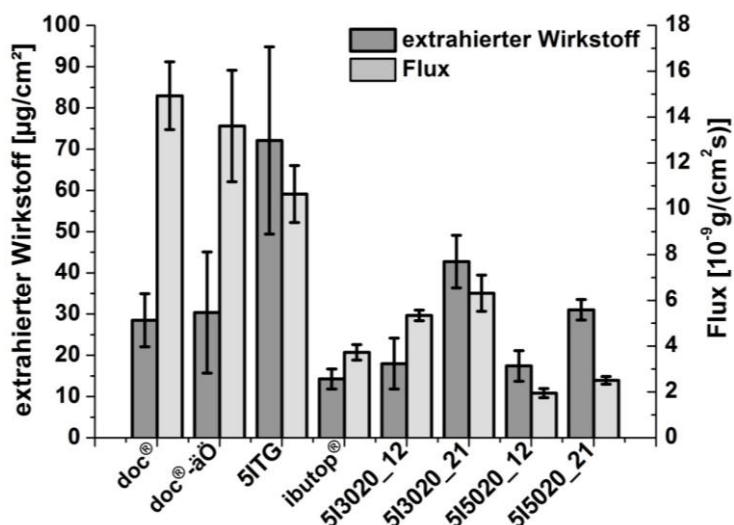


Abbildung 4.33: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie A. Neben den extrahierten Wirkstoffmengen (linke Balken, n = 2 - 6) sind die Fluxe (rechte Balken) dargestellt.

4.4.2 SC-Extraktion für Permeationsserie B

Für Permeationsserie B wurde keine SC-Extraktion durchgeführt.

4.4.3 SC-Extraktion für Permeationsserie C

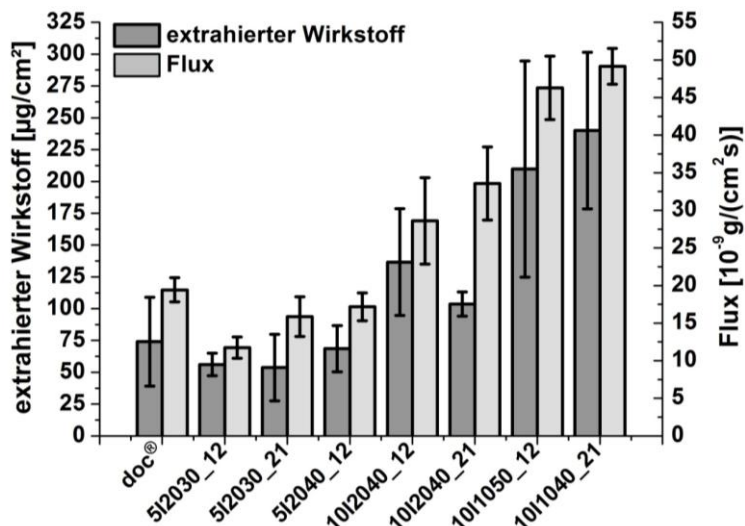


Abbildung 4.34: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie C. Neben den extrahierten Wirkstoffmengen (linke Balken, $n = 3 - 4$) sind die Fluxe (rechte Balken) dargestellt.

In Abbildung 4.34 sind die Ergebnisse für die SC-Extraktion zusammen mit den Fluxen von Permeationsserie C dargestellt. Durch teilweise recht hohe Schwankungen der Messwerte waren detaillierte Aussagen zu den einzelnen Systemen nicht möglich. Dennoch war eine gewisse Korrelation mit dem Flux möglich. Diejenigen Systeme, welche die höchsten Fluxe erzielten (10I1050_12 und 10I1040_21), lieferten auch die tendenziell höchsten extrahierten Wirkstoffmengen. Aus diesen Formulierungen diffundierte also besonders viel Wirkstoff in das SC und reicherte sich dort an. Allgemein wurde für die 10 % IBU-haltigen Systeme mehr Wirkstoff extrahiert als für die 5 % IBU-haltigen Formulierungen, bei denen untereinander kein signifikanter Unterschied vorhanden war. Die Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit der Literatur, in der bereits gezeigt wurde, dass die IBU-Konzentration in humaner Epidermis in vitro nach Behandlung mit verschiedenen Formulierungen umso höher war, je größer die applizierte Arzneistoffdosis war [Treffel und Gabard 1993]. Die Unterschiede an extrahiertem Wirkstoff zwischen den Formulierungen 10I2040_12 und 10I2040_21 mit vergleichbarem Flux lassen sich anhand der Konsistenz der Systeme erklären: Bei 10I2040_12 handelte es sich um eine halbfeste, gelige Formulierung, während 10I2040_21 eine isotrope Flüssigkeit war. Möglicherweise ließen sich Reste der halbfesten Formulierung schwieriger vom

SC entfernen, sodass anhaftende Rückstände eine größere Streuung und den tendenziell höheren Wert verursachten.

4.4.4 SC-Extraktion für Permeationsserie D

In Abbildung 4.35 sind die in Permeationsserie D erhaltenen Ergebnisse für die aus dem SC extrahierten Wirkstoffmengen sowie die zugehörigen Arzneistofffluxe dargestellt. Trotz der teilweise starken Schwankungen bei den extrahierten Wirkstoffmengen war eine Korrelation mit den Fluxdaten möglich. Die Zubereitungen mit den höchsten Fluxen lieferten tendenziell auch den meisten extrahierbaren Wirkstoff. Eine Ausnahme bildete Formulierung 10I1070_12. Hier war die extrahierte IBU-Menge im Verhältnis zum Flux deutlich größer. Dies könnte durch die bereits in Kapitel 4.3.4 genannte Hypothese mit Bezug zu Otto et al. [2008] erklärt werden: Möglicherweise war durch den sehr hohen DMIS- und ggf. auch IPA-Gehalt die Löslichkeit des Arzneistoffs im SC bei dieser Zubereitung besonders hoch, sodass durch eine niedrige Triebkraft des Arzneistoffs, in den Akzeptor-Puffer zu diffundieren, eine besonders starke IBU-Anreicherung im SC stattfand.

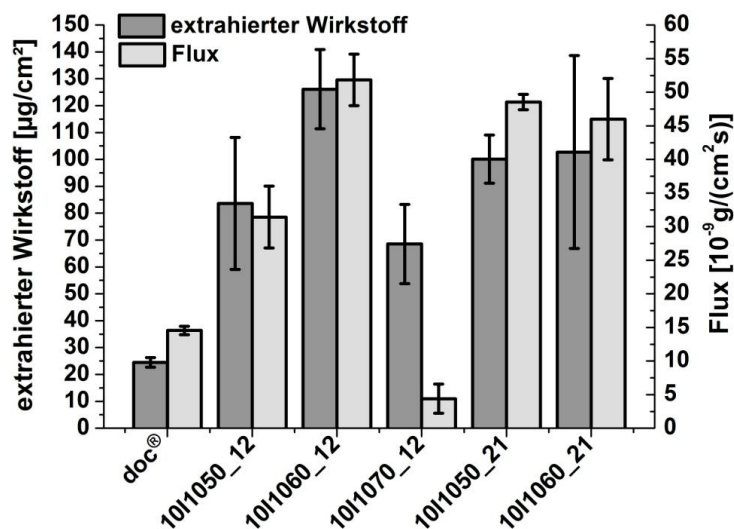


Abbildung 4.35: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie D. Neben den extrahierten Wirkstoffmengen (linke Balken, $n = 3 - 4$) sind die Fluxe (rechte Balken) dargestellt.

4.4.5 SC-Extraktion für Permeationsserie E

Die Ergebnisse der SC-Extraktion für die doc® Rückstellmuster sind in Abbildung 4.36 dargestellt. Wie aufgrund vergleichbarer Permeationsergebnisse (Abschnitt 4.3.5) zu erwarten war, wurde auch bei den extrahierten Wirkstoffmengen kein signifikanter Unterschied festgestellt.

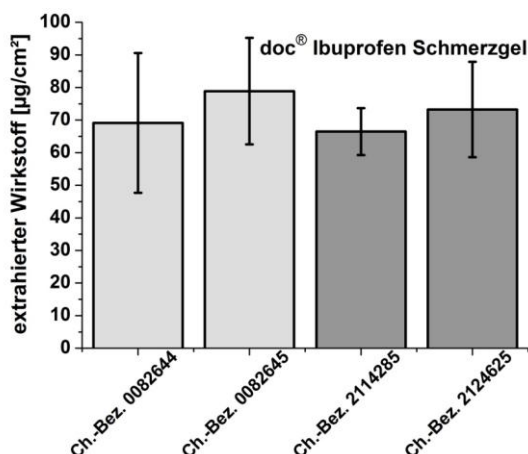


Abbildung 4.36: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie E (n = 4 - 6).

4.4.6 SC-Extraktion für Permeationsserie F

Trotz vergleichbaren Fluxes war die aus SC extrahierte IBU-Menge für die PG-haltige doc®-äÖ-Variante statistisch signifikant ($p < 0,05$) höher (Abbildung 4.37). Ob sich durch den Austausch von DMIS gegen PG tatsächlich mehr Wirkstoff im SC anreicherte, müsste durch eine Wiederholung des Experiments sicher gestellt werden, da die Experimente zur SC-Extraktion allgemein großen Schwankungen unterlagen.

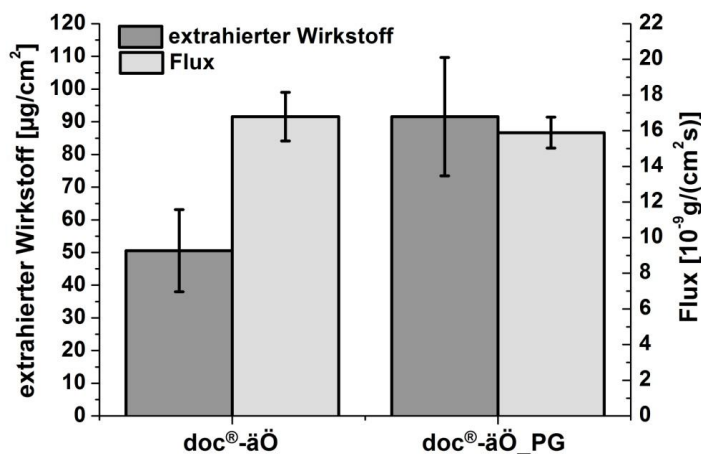


Abbildung 4.37: Ergebnisse der SC-Extraktion von Permeationsserie F. Neben den extrahierten Wirkstoffmengen (linke Balken, n = 4) sind die Fluxe (rechte Balken) dargestellt.

4.4.7 Zusammenfassende Diskussion der Experimente zur SC-Extraktion

Die Ergebnisse zur Extraktion der verbliebenen Wirkstoffmenge aus SC nach Beendigung der Permeationsexperimente unterlagen teilweise starken Schwankungen, dennoch wurde in vielen Fällen eine Korrelation zwischen extrahierter IBU-Menge und Flux festgestellt. Für die Absicherung dieser Beobachtung wäre eine Reproduktion der Untersuchungen unerlässlich. Mit der

verwendeten Methode wurden nur Anhaltspunkte zur Abschätzung der Größenordnung der Wirkstoffanreicherung im SC erhalten, sodass ein relativer Vergleich der Zubereitungen untereinander möglich war. Eine Beurteilung absoluter Zahlenwerte war wegen der Schwankungen nicht sinnvoll. Die größte Fehlerquelle bestand in der Aufarbeitung des SC unmittelbar nach der Permeation (Entnahme des SC aus der Franzzelle und manuelle Reinigung). Wahrscheinlich fand in einigen Fällen eine unzureichende Entfernung anheftender Formulierungsreste statt, sodass die Reproduzierbarkeit dann stark eingeschränkt war. Denkbar ist auch der unbemerkte Verlust kleiner SC-Fragmente bei der Säuberung. Auch wenn selbstverständlich große Sorgfalt auf ein einheitliches Vorgehen bei der Durchführung der SC-Aufarbeitung angewendet wurde, wäre es hilfreich, diesen Schritt für künftige Untersuchungen durch zusätzliche Standardisierung zu optimieren. Die eigentliche Extraktion in Methanol wurde für alle Permeationsserien gleich durchgeführt und war daher als Ursache für hohe Standardabweichungen als eher unkritisch zu beurteilen. Als weitere Fehlerquelle wäre die unterschiedliche Aufarbeitung der Trockenextrakte der verschiedenen Permeationsserien für die HPLC-Quantifizierung denkbar. Experimente zum Vergleich unterschiedlicher Vorgehensweisen zeigten keine Unterschiede bezüglich des Quantifizierungsergebnisses (Abschnitt 3.2.9). Letztlich unterliegt die Beschaffenheit von SC als „Naturprodukt“ ohnehin Schwankungen, was die Reproduzierbarkeit von Messergebnissen zusätzlich erschweren kann.

4.5 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Die Untersuchungen zur DSC wurden durchgeführt, um ergänzend zu den in vitro Permeationsuntersuchungen Erkenntnisse über die Interaktion der Formulierungen mit humanem SC zu gewinnen (Abschnitt 2.1.9). In früheren Experimenten wurden leichte Unterschiede in den Thermogrammen von SC unterschiedlicher Spender und Hautregionen festgestellt [Bouwstra et al. 1989]. Da das für die DSC-Untersuchungen präparierte Hautstück ausreichend groß war, wurden alle Proben mit demselben SC vermessen, sodass anders als bei den Permeationsuntersuchungen ein direkter Vergleich aller Messungen möglich war und die Einteilung in Serien lediglich beziehend zu Abschnitt 4.3 erfolgte. Die Untersuchungen fanden für ausgewählte Permeationszubereitungen statt. Es wurden Formulierungen mit variierendem POX:MKT-Gehalt (Permeationsserie A und B, Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2) sowie variierendem IPA:DMIS- und IBU-Gehalt

(Permeationsserie C, Abschnitt 4.3.3) getestet, darunter auch einige potentielle Sprühformulierungen (Permeationsserie D, Abschnitt 4.3.4). Als Vergleich wurde außerdem doc[®] vermessen, da dieses bereits in früheren Untersuchungen einen deutlichen Einfluss auf die Phasenübergangstemperaturen von SC gezeigt hat [Lusiana 2011]. In Voruntersuchungen (Abschnitt 3.2.12) zeigte keine der hier betrachteten Formulierungen Signale im relevanten Temperaturbereich, die die eigentliche Messung stören könnten.

4.5.1 Übersicht über die Phasenübergangstemperaturen von SC nach Behandlung mit ausgewählten Zubereitungen

Abbildung 4.38 zeigt beispielhaft die Thermogramme von hydratisiertem SC ohne und nach Inkubation in doc[®], wobei deutlich die Verschiebung der Phasenübergänge zu niedrigeren Temperaturen zu sehen ist. In Abbildung 4.39 ist eine Übersicht über die Phasenübergangstemperaturen von T2 und T3 nach Behandlung des SC mit den jeweiligen Zubereitungen dargestellt, die detaillierte Besprechung der einzelnen Zubereitungen findet sich in den folgenden Abschnitten. Eine tabellarische Auflistung der Werte ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 8.5).

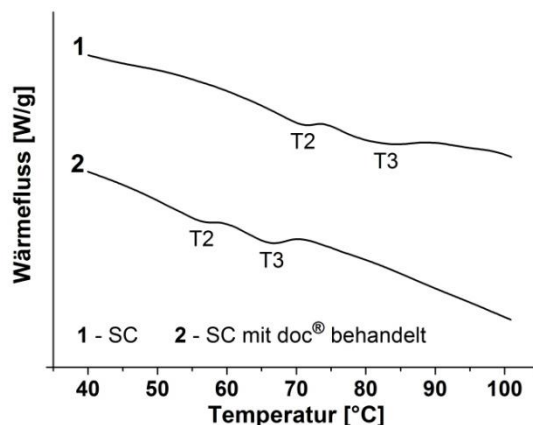


Abbildung 4.38: Thermogramme von hydratisiertem SC ohne (1) und nach Behandlung (2) mit doc[®].

In früheren Untersuchungen wurden Signifikanzgrenzen für die Verschiebung der Phasenübergangstemperaturen festgelegt [Leopold und Lippold 1995]. Demnach handelt es sich erst um eine statistisch signifikante Änderung, wenn die Differenz mehr als 3 K beträgt. Dies war für alle in den folgenden Abschnitten besprochenen Zubereitungen im Vergleich zu unbehandeltem SC der Fall. Allerdings waren in der Regel auch bei kleineren Differenzen aufgrund geringer Schwankungen der Messwerte Aussagen möglich. Da nach Inkubation des SC in den Formulierungen in allen Fällen eine Erniedrigung der Phasenübergangstemperaturen stattfand, wurden

in den Abbildungen der Abschnitte 4.5.2 bis 4.5.4 die Differenzbeträge ΔT_2 und ΔT_3 zu den Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC dargestellt (vergleiche auch Tabelle 8.5). Je größer diese Beträge waren, desto stärker hatte sich die Phasenübergangstemperatur erniedrigt. Hohe Werte für ΔT weisen demnach auf eine stärkere Beeinflussung der SC-Struktur hin als geringe Differenzen.

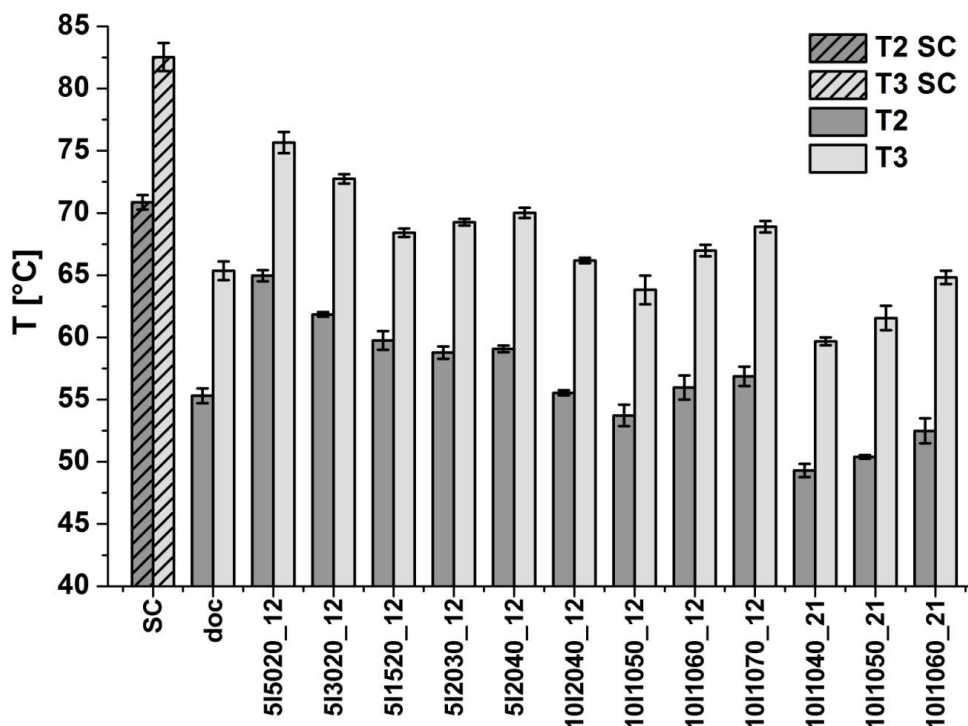


Abbildung 4.39: Phasenübergangstemperaturen (T2 und T3) von mit ausgewählten Zubereitungen behandeltem SC im Vergleich zu unbehandeltem SC (links).

4.5.2 Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC nach Variation des POX:MKT-Gehaltes

Dargestellt in Abbildung 4.40 sind die Differenzbeträge von den Mittelwerten von T2 und T3 von unbehandeltem SC zu den mittleren Phasenübergangstemperaturen von mit den entsprechenden Zubereitungen behandeltem SC. Zusätzlich ist der bei den Permeationsexperimenten (Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2) ermittelte Flux aufgetragen. Je größer der Flux der Zubereitung war, desto größer war auch die Verschiebung der Phasenübergangstemperaturen T2 und T3. Nach Behandlung mit doc[®] verringerte sich T2 um etwa 15,6 °C und T3 um etwa 17,2 °C. Diese Werte entsprechen den von Lusiana [2011] ebenfalls für doc[®] ermittelten Werten (T2: -15,5 °C, T3: -17,9 °C), während in einer früheren Untersuchung mit dem identisch zusammengesetzten Dolgit[®] Mikrogel geringere Verschiebungen ermittelt wurden (T2: -11 °C, T3: -8,3 °C) [Winkler und Müller-Goymann 2005]. Für die selbst rezeptierten Systeme fand mit

abnehmendem POX:MKT-Gehalt eine signifikant stärkere Beeinflussung der Ordnung der SC-Lipide statt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der bei höherem POX:MKT-Anteil vermehrte IBU-Einschluss in POX-Mizellen. Für IBU wurde bereits gezeigt, dass es einen signifikanten Einfluss auf T2 und T3 hat [Winkler und Müller-Goymann 2005; Lusiana 2011] und wahrscheinlich sowohl seine eigene als auch die Permeation anderer Arzneistoffe fördert [Al-Saidan 2004; Winkler und Müller-Goymann 2005]. Stoye [1997] führte DSC-Untersuchungen an SC nach Behandlung mit IBU-Lysinathaltigen kolloidalen Trägersystemen durch. Während eine phospholipidhaltige, wirkstofffreie liposomale Dispersion keinen Effekt auf das SC hatte, kam es in Anwesenheit des Arzneistoffs zu einer Verschiebung von T2 und T3 zu tieferen Temperaturen. Durch Einsatz eines mischmizellaren Systems wurde der Effekt auf das SC noch verstärkt. Sie vermutete die Interkalation des Arzneistoffs in die Lipidbilayer. Winkler [2005] bestätigte dies anhand von Röntgenweitwinkeluntersuchungen für die freie IBU-Säure. Wenn nun in den hier untersuchten Systemen bei geringerem POX-Gehalt mehr freies IBU in der Formulierung gelöst vorliegt, könnte dieses schneller aus der Formulierung freigesetzt werden, vermehrt mit der Lipidstruktur des SC interagieren und so möglicherweise zu einer verbesserten Hautpermeation beitragen. Eine weitere Erklärung könnte zudem der bei niedrigerem POX:MKT-Gehalt höhere Wassergehalt der Zubereitungen sein, wobei dieser laut Literatur nur bis zu einem Wert von 0,6 g H₂O/g SC Einfluss auf die Phasenübergangstemperaturen hat [van Duzee 1975; Golden et al. 1986]. Der Wassergehalt des SC nach Inkubation in den Zubereitungen wurde nicht überprüft.

Trotz eines mit doc[®] vergleichbaren Fluxes und gleichem IBU-Gehalt war die Interaktion mit den SC-Lipiden bei 5I1520_12 geringer. Dies könnte durch die Abwesenheit der ätherischen Öle (Lavendelöl, Bitterorangenblütenöl) in 5I1520_12 verursacht worden sein. Untersuchungen mit verschiedenen Terpenen zeigten bereits Verschiebungen von T2 und T3 zu tieferen Temperaturen [Babita et al. 2006]. Obwohl in doc[®] beide Öle nur in sehr geringer Konzentration enthalten sind (zusammen 0,075 %), wurde auch hier ein Einfluss auf T2 und T3 in Form einer Verschiebung von jeweils etwa 4 K gefunden [Lusiana 2011]. In ebendieser Größenordnung lag die Differenz zwischen T2 bzw. T3 von doc[®] und 5I1520_12. Bei 5I1520_12 handelte es sich außerdem um eine Suspensionszubereitung, die Sättigungslöslichkeit (nicht ermittelt) war mit 5 % IBU bereits überschritten. Somit war

der Anteil an gelöstem Wirkstoff geringer als bei doc[®], sodass weniger Wirkstoff für die direkte Interaktion mit SC-Bestandteilen zur Verfügung stand.

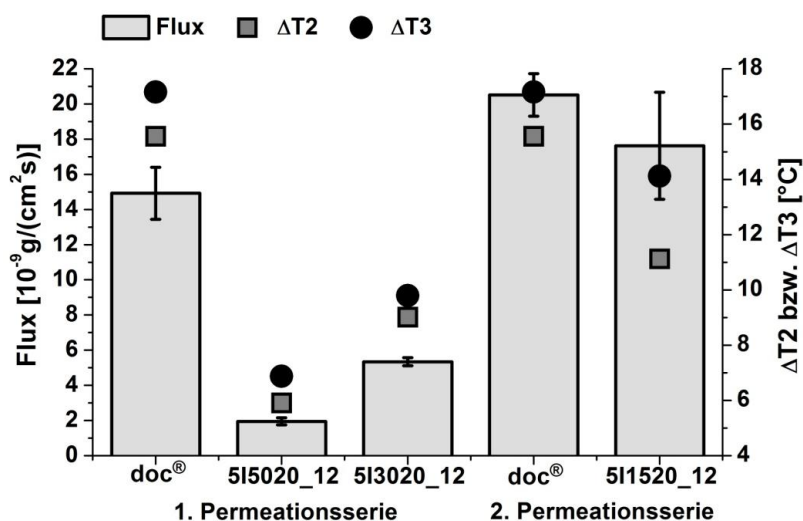


Abbildung 4.40: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Fluxe ausgewählter Zubereitungen aus Permeationsserie A und B.

4.5.3 Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC nach Variation des IPA:DMIS- und IBU-Gehalts

Aufgrund unterschiedlicher Arzneistoffgehalte der getesteten Zubereitungen aus Permeationsserie C ist in Abbildung 4.41 der Differenzbetrag von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC zusammen mit den Permeationskoeffizienten (vergleiche Abschnitt 4.3.3) dargestellt. Bei den ausgewählten geligen Zubereitungen war durch die Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes bei gleichem IBU-Gehalt von 5 % eine leichte Zunahme des Permeationskoeffizienten möglich. Diese Beobachtung korrelierte nicht mit den Verschiebungen von T2 und T3, die für 5I2030_12 tendenziell etwas größer als für 5I2040_12 waren, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren (siehe auch Abbildung 4.39). Für IPA in Anwesenheit von Wasser wurde bereits gezeigt, dass es einen signifikanten Einfluss auf die Phasenübergangstemperaturen von SC hat, indem es durch teilweise Einlagerung in die lipophilen Bereiche der Lipidbilayer die Fluidität der Alkylketten der SC-Lipide erhöht [Brinkmann und Müller-Goymann 2003]. Die Autoren diskutierten, dass eine gewisse Hydratation nötig sei, da Wasser mit den hydrophilen Lipidkopfguppen interagieren könne und durch die Strukturaufweitung IPA überhaupt erst in die entsprechenden Bereiche gelangen kann. Die hier nur geringfügige Steigerung des IPA-Gehalts von 10 % auf 13,3 %

(jeweils bezogen auf die IBU-freie Grundlage) machte sich bei den DSC-Untersuchungen nicht bemerkbar.

Durch Verdopplung des IBU-Gehaltes (10I2040_12) wurde eine signifikant größere Änderung der Phasenübergangstemperaturen bei Steigerung des Fluxes, aber gleichbleibendem Permeationskoeffizienten, beobachtet. Die Verschiebung von T2 und T3 für 10I2040_12 lag in einer mit doc[®] vergleichbaren Größenordnung. Da gezeigt wurde, dass für doc[®] die Anwesenheit von 5 % IBU sowie 0,075 % ätherischen Ölen jeweils einen vergleichbaren Einfluss auf die Phasenübergangstemperaturen hatte (Verschiebung um je etwa 4 K) [Lusiana 2011], wurde die Abwesenheit der ätherischen Öle in 10I2040_12 möglicherweise durch den doppelt so hohen IBU-Gehalt ausgeglichen. Dieser deutliche Einfluss der ätherischen Öle auf die Permeabilität wurde in den durchgeführten Permeationsexperimenten jedoch nicht gefunden (Abschnitt 4.3.1.1).

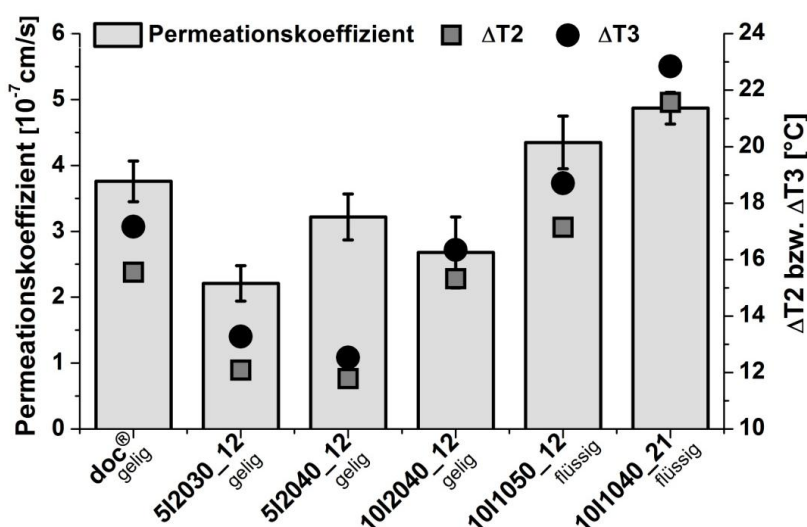


Abbildung 4.41: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Permeationskoeffizienten ausgewählter Zubereitungen aus Permeationsserie C.

Die stärksten Verschiebungen von T2 und T3 wurden in diesem Abschnitt für die flüssigen Systeme 10I1050_12 und 10I1040_21 beobachtet, also Systeme mit niedrigem POX:MKT-Gehalt, hohem IPA:DMIS- und hohem IBU-Gehalt. Die Gehalte der Komponenten waren demnach wichtig für die Interaktion mit den SC-Bestandteilen sowie für einen hohen IBU-Flux (Abschnitt 4.3.7). Während 10I1050_12, welches einen mit doc[®] vergleichbaren Permeationskoeffizienten besaß, auch vergleichbare Verschiebungen von T2 und T3 bewirkte, hatte das System 10I1040_21 einen signifikant höheren Permeationskoeffizienten als doc[®],

weshalb eine stärkere Beeinflussung der Hautpermeabilität angenommen wurde, was sich auch in den Werten für ΔT widerspiegelte. Im direkten Vergleich war bei Formulierung 10I1040_21 neben dem höheren IPA-Gehalt (26,7 % IPA, bezogen auf die IBU-freie Grundlage) auch der Wassergehalt (50 %) größer als bei 10I1050_12 (16,7 % IPA, 40 % Wasser). Ein weiterer Grund für die starken Verschiebungen von T2 und T3 bei 10I1050_12 und 10I1040_21 könnte letztlich auch das makroskopische Erscheinungsbild der Formulierungen sein. Da es sich in beiden Fällen um flüssige Systeme mit guter Benetzbarkeit des SC handelte, wäre hier – trotz gleichbleibend sorgfältiger Probenvorbereitung in allen Fällen – ein besserer Kontakt zwischen SC und Formulierung während der 30-minütigen Inkubation als bei halbfesten Systemen mit festerer Konsistenz herstellbar. Allerdings zeigten die flüssigen Systeme in folgenden Experimenten trotz vergleichbarer Viskosität deutliche Unterschiede (Abschnitt 4.5.4).

4.5.4 Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen von SC durch ausgewählte flüssige Zubereitungen

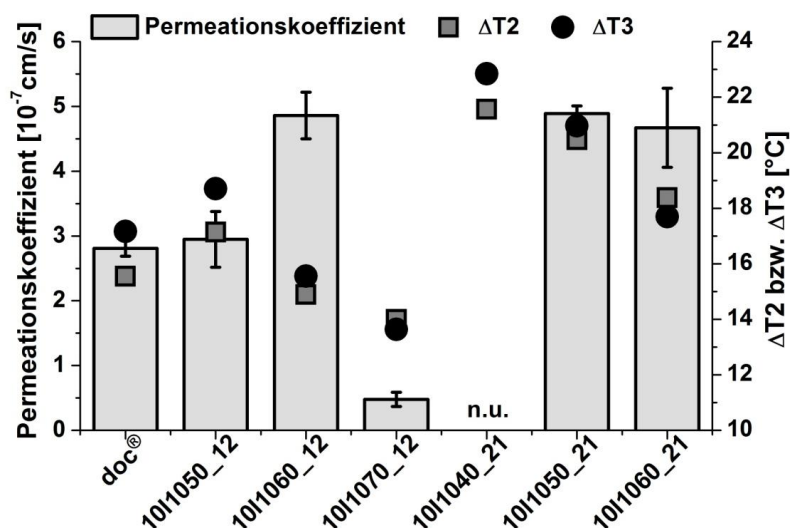


Abbildung 4.42: Differenzbeträge (ΔT) von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC sowie Permeationskoeffizienten ausgewählter flüssiger Zubereitungen aus Permeationsserie D (n.u. = nicht in dieser Permeationsserie untersucht).

In Abbildung 4.42 ist der Differenzbetrag von T2 und T3 zu den entsprechenden Phasenübergangstemperaturen von unbehandeltem SC für Zubereitungen aus Permeationsserie D zusammen mit den Permeationskoeffizienten (vergleiche Abschnitt 4.3.4) dargestellt. Der Einfluss der Zubereitungen der IPA:DMIS (1:2)-Serie auf die Phasenübergangstemperaturen T2 und T3 war bei identischem IBU- und POX:MKT-Gehalt von jeweils 10 % umso geringer, je größer der IPA:DMIS-Gehalt

(50 – 70 %) und somit je kleiner der Wassergehalt war. Diese Beobachtung wurde auch für die Zubereitungen der IPA:DMIS (2:1)-Serie (40 – 60 % IPA:DMIS) gemacht. Bei Vergleich von Zubereitungen beider Serien mit identischer Position im Mischungsdreieck und somit auch identischem Wassergehalt (z. B. 10I1050_12 und 10I1050_21) bewirkten jeweils die Zubereitungen des Mischungsverhältnisses mit IPA-Überschuss (IPA:DMIS (2:1)) die stärkeren Verschiebungen von T2 und T3.

Tabelle 4.6: IPA- und Wassergehalt der Zubereitungen aus Permeationsserie D (alle Angaben bezogen auf die wirkstofffreien Grundlagen).

Zubereitung	IPA [%]	H ₂ O [%]	Summe IPA + H ₂ O [%]
10I1050_12	16,7	40,0	56,7
10I1060_12	20,0	30,0	50,0
10I1070_12	23,3	20,0	43,3
10I1040_21	26,7	50,0	76,7
10I1050_21	33,3	40,0	73,3
10I1060_21	40,0	30,0	70,0

Der Einfluss des IPA- und Wassergehaltes lässt sich für die hier ausgewählten Formulierungen anhand ihrer quantitativen Zusammensetzung (Tabelle 4.6) verdeutlichen. Die stärkste Verschiebung der Phasenübergänge wurde durch 10I1040_21 verursacht, also die Zubereitung mit dem höchsten Gesamtgehalt an IPA und Wasser. Bei 10I1050_21 (zweitgrößte Verschiebung der Phasenübergangstemperaturen) war der IPA-Gehalt zwar im Vergleich etwas erhöht, der Wassergehalt jedoch verringert. Die drittgrößte Beeinflussung von T2 und T3 erfolgte durch 10I1060_21, welche einen weiter verringerten Wasseranteil bei weiter steigendem IPA-Gehalt aufwies. Ein mit letztgenannter Formulierung vergleichbares Ergebnis wurde von 10I1050_12 erzielt, welche zwar einen gegenüber 10I1060_21 erhöhten Wassergehalt, aber deutlich geringeren IPA-Anteil besaß. Die geringsten Änderungen der Phasenübergangstemperaturen wurden von den Zubereitungen mit dem geringsten Gesamtgehalt an IPA und Wasser bewirkt (10I1060_12, 10I1070_12). In der Regel korrelierten die Differenzbeträge von T2 und T3 mit der Größe der Permeationskoeffizienten der Formulierungen. Eine Ausnahme hiervon bildete 10I1060_12, welche zwar einen signifikant höheren Flux und Permeationskoeffizienten als doc[®] zeigte, aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Einflusses auf T2 und T3 aufwies (siehe auch Abbildung 4.39).

Problematisch bei der Vermessung der Proben dieses Abschnitts war die makroskopisch wahrnehmbare starke Austrocknung des SC. Das SC war nach der Inkubation in den Formulierungen auffällig spröde, wahrscheinlich bedingt durch den

hohen IPA-Gehalt und die damit einhergehende Extraktion von Hautlipiden. Der Kontakt zwischen Messtiegel und SC war somit möglicherweise nicht optimal, was zu nur schwach ausgeprägten Signalen führte.

4.5.5 Zusammenfassende Diskussion der DSC-Untersuchungen

Die Untersuchungen zur DSC haben verdeutlicht, dass abhängig von der quantitativen Zusammensetzung der Formulierungen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Interaktion mit den SC-Lipiden stattfand und somit ein unterschiedlich großer Einfluss auf die SC-Permeabilität erwartet werden kann. Das Ausmaß der Veränderungen der Phasenübergangstemperaturen wurde maßgeblich durch IBU, Wasser und IPA beeinflusst, sowie im Fall von doc[®] durch die Anwesenheit ätherischer Öle. Eine Korrelation mit dem Flux bzw. Permeationskoeffizienten war nicht in allen Fällen möglich. Es muss berücksichtigt werden, dass neben der Interaktion mit der SC-Struktur bei der Permeation durch SC auch weitere Faktoren einen Einfluss ausüben (z. B. Viskosität und Mikrostruktur der Formulierung). So hatte die Anwesenheit ätherischer Öle bei doc[®] hinsichtlich der Phasenübergangstemperaturen im Thermogramm einen deutlichen Effekt, während bei den Permeation kein signifikanter Unterschied vorhanden war (Abschnitt 4.3.1.1). Die Verdopplung des Arzneistoffgehaltes von 2040_12 zeigte im Permeationsexperiment (Abschnitt 4.3.3.1) zwar einen erhöhten Flux, aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Permeationskoeffizienten. Möglicherweise hätten Unterschiede bezüglich der in vitro Hautpermeation mit einem größeren Stichprobenumfang erfasst werden können. Da es sich bei SC um ein Naturprodukt mit der damit verbundenen Variabilität hinsichtlich der Beschaffenheit handelt, sind Messungen mit SC immer Schwankungen unterworfen, die bei den Permeationsuntersuchungen eventuell einen größeren Einfluss hatten.

4.6 Rheologie

Neben einer ausreichenden Wirkstoffpermeation, die wichtig für eine effiziente Schmerzlinderung ist, sind die rheologischen Eigenschaften eines Präparates für eine optimale Anwendbarkeit durch den Patienten von großer Bedeutung. So können ungeeignete Fließeigenschaften oder Veränderungen dieser während der Lagerung beim Patienten dessen Therapietreue negativ beeinflussen. Ist die Konsistenz eines Präparates beispielsweise zu fest, lässt es sich nur schwer aus der Tube drücken und auf der Haut verstreichen. Eine zu weiche Konsistenz kann die Applikation

ebenfalls erschweren und die Zubereitung verbleibt möglicherweise nicht am Applikationsort. Ebenfalls könnten Veränderungen während der Lagerung, wie für die Konsistenz von doc[®] in Abschnitt 4.3.5 beschrieben, für Verunsicherung beim Patienten sorgen, auch wenn die Zubereitung ansonsten chemisch und mikrobiell stabil wäre. Eine Zubereitung kann zudem verschiedenen Temperaturen ausgesetzt sein, die Änderungen des Fließverhaltens bewirken, weshalb die Charakterisierung der Fließeigenschaften unter verschiedenen Bedingungen stattfand.

4.6.1 Auswahl der Zubereitungen für die rheologischen Messungen

Eine Übersicht über die rheologisch untersuchten Zubereitungen findet sich in Tabelle 3.3 (Abschnitt 3.2.13). Es wurden Variationen der Mischungsverhältnisse von IPA:DMIS für 0I3020 sowie Variationen des IPA:DMIS-Gehaltes und des POX:MKT-Gehaltes für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) durchgeführt. Außerdem wurde Zubereitung 3030_12 mit variierendem IBU-Gehalt rezeptiert. Bei der Aufnahme der Fließkurven, nicht jedoch bei den oszillationsrheologischen Messungen, wurden zusätzlich drei flüssige Formulierungen untersucht, die nach guten Ergebnissen bei den in vitro Permeationsuntersuchungen (Abschnitt 4.3) für den Einsatz als Sprühformulierungen in Betracht gezogen wurden. Eine Untersuchung des Systems 10I1060_21 wurde nicht durchgeführt, da es zwar einen mit den anderen flüssigen Systemen vergleichbar hohen Flux besaß (Abschnitt 4.3.4), aber wegen des höheren IPA-Gehalts eine schlechtere Hautverträglichkeit zu erwarten wäre. Zudem war die physikalische Stabilität dieses Systems unzureichend (Abschnitt 4.2.2), während die drei im Folgenden rheologisch untersuchten Systeme über 12 Monate stabil waren. Abschließend wurde außerdem doc[®] untersucht.

4.6.2 Fließkurven und Fließgrenzen

Die Messungen fanden bei verschiedenen Temperaturen statt, um unterschiedliche Umgebungsbedingungen zu simulieren. Untersucht wurde das Fließverhalten bei Raumtemperatur (20 °C), da die Lagerung einer halbfesten Zubereitung durch den Patienten zu Hause am wahrscheinlichsten bei dieser Temperatur vorgenommen wird. Außerdem wurde das Fließverhalten bei Kühlschranktemperatur charakterisiert, da in der topischen Schmerztherapie eine physikalische Unterstützung der Schmerzlinderung durch Kühlung wünschenswert ist. Durch Lagerung des Produktes im Kühlschrank könnte der Kühleffekt verstärkt werden, wobei mögliche Änderungen der rheologischen Eigenschaften berücksichtigt werden müssen. Als Letztes wurde

bei Körpertemperatur (37 °C) gemessen, um das Fließverhalten nach Auftragung auf die Haut zu untersuchen. Zwar liegt die mittlere Hauttemperatur im Bereich von 33 - 34 °C und somit unterhalb der Körperkerntemperatur von 37 °C [Thews et al. 1999b] - denkbar ist aber auch die Anwendung auf erwärmter Haut, z. B. bei Entzündung nach Sonnenbrand, da IBU neben der analgetischen auch eine antiphlogistische Wirkung besitzt. Eine Lagerung der Proben über 6 Monate bei 30 °C und erneute Untersuchung des Fließverhaltens bei 20 °C wurde vorgenommen, da bei vielen IBU-haltigen Systemen inklusive doc[®] mit zunehmender Lagerdauer eine Konsistenzveränderung festgestellt wurde (Abschnitte 4.2.2 und 4.3.5). In den folgenden Abschnitten sind neben den Fließgrenzen bei unterschiedlichen Temperaturen und nach Lagerung über 6 Monate auch die zugehörigen Fließkurven bei 20 °C abgebildet, wobei aus Darstellungsgründen nicht alle Messpunkte eingezeichnet wurden. Eine tabellarische Auflistung der Fließgrenzen (Tabelle 8.6) sowie die Fließkurven bei unterschiedlichen Temperaturen befinden sich zur Vervollständigung im Anhang (Abschnitt 8). Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der großen Spannweite der vermessenen Schubspannungsbereiche für die unterschiedlichen Formulierungen (τ zwischen 0 und maximal 6300 Pa) die Schubspannung während der Messung mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten erhöht werden musste, um akzeptable Messzeiten zu erhalten. Direkte Vergleiche von mit unterschiedlichen Parametern gemessenen Fließkurven sind daher nur eingeschränkt möglich. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Standardabweichungen der Fließkurven in den folgenden Abschnitten verzichtet, es handelt sich aber immer um die Mittelwerte aus 3 Messungen. Die Kurven mit Standardabweichungen sind im Anhang (Abschnitt 8) abgebildet. Häufig zeigten die „Abwärtskurven“ eine schlechtere Reproduzierbarkeit und somit höhere Standardabweichungen als die „Aufwärtskurven“. Eine mögliche Erklärung hierfür ist trotz Verwendung einer Lösemittelfalle die Veränderung der Proben durch Verdunsten flüchtiger Bestandteile, da vor allem die Messungen bei 37 °C betroffen waren. Die Optimierung der Messparameter wurde bei 20 °C durchgeführt, sodass in einigen Fällen die Scherbelastung bei den anderen Messtemperaturen (5 °C und 37 °C) zu hoch oder zu niedrig war. Wenn die Messkurven trotzdem eine Interpretation zuließen, wurden die Messparameter zugunsten der besseren Vergleichbarkeit beibehalten. Außerdem ist zu beachten, dass es sich bei der Fließgrenze nicht um

eine Stoffkonstante handelt. Ihr Wert hängt vielmehr von der Vorbehandlung der Probe und den Messbedingungen ab, wobei häufig eher eine „Fließzone“ vorliegt [Mezger 2000a]. Auch wenn sorgfältig auf ein reproduzierbares Vorgehen bei den Messungen geachtet wurde, muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine Konventionsmethode handelte.

4.6.2.1 Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des Mischungsverhältnisses von IPA:DMIS für 0I3020

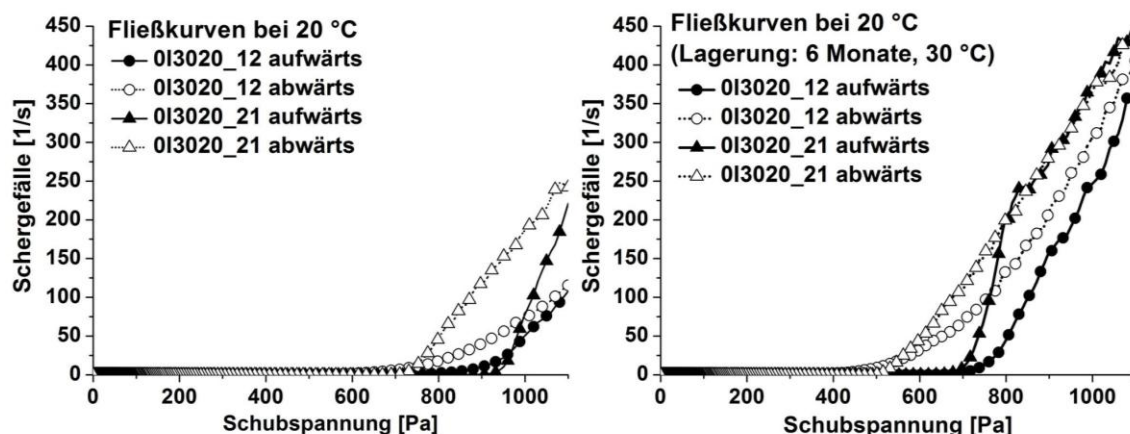


Abbildung 4.43: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3020 mit variierendem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis jeweils bei 20 °C: 1 Tag nach der Herstellung (links) und nach 6 Monaten Lagerung bei 30 °C (rechts).

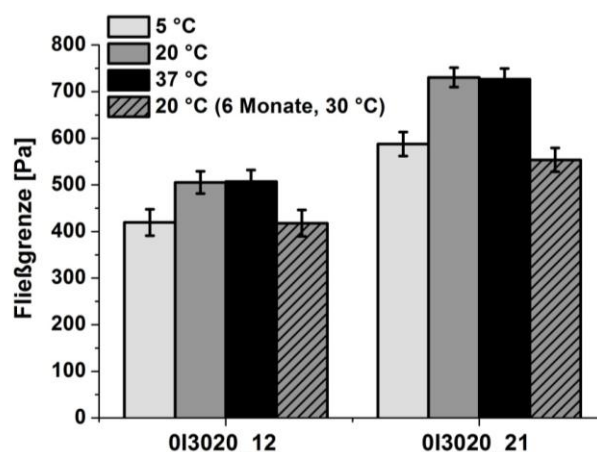


Abbildung 4.44: Fließgrenzen ($n = 3$) von 0I3020 mit variierendem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis bei unterschiedlichen Temperaturen 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung (6 Monate, 30 °C).

Bei den beiden Varianten von 0I3020 handelte es sich um cremige Systeme. Die entsprechenden Fließkurven bei 20 °C vor und nach Lagerung sind in Abbildung 4.43 dargestellt. Abbildung 4.44 zeigt die Fließgrenzen bei verschiedenen Temperaturen. Die 1 Tag nach der Herstellung bei den verschiedenen Temperaturen gemessenen Fließkurven einschließlich Standardabweichungen sind im Anhang (Kapitel 8, Abbildung 8.1 und Abbildung 8.2) zu finden. Bei allen Temperaturen wurde die

höheren Fließgrenzen für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (2:1) ermittelt. Hierbei handelte es sich im Gegensatz zur (1:2)-Variante um eine Zubereitung mit Ringing-Effekt, was auf die Anordnung der Moleküle in Form kubisch-flüssigkristalliner Assoziate hinweist. Da bei diesen Strukturen durch die Interaktion der Aggregate in alle Raumrichtungen keine bevorzugte Fließrichtung gegeben ist [Tiddy 1980], könnte eine größere Schubspannung nötig gewesen sein, um den Fließvorgang auszulösen. Nach Überschreiten der Fließgrenze stieg das Schergefälle der IPA:DMIS (2:1)-Variation dann aber steiler an, die Zubereitung ließ sich also mit höherer Geschwindigkeit deformieren. Für die einzelnen Formulierungen bestand jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Fließgrenzen bei 20 °C und 37 °C, die Fließgrenzen bei 5 °C waren hingegen erniedrigt, was ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Thermogelierungspunktes (TGP) bei weiterer Temperaturabsenkung ist.

Nach Lagerung über 6 Monate hatten die Fließgrenzen sich in beiden Fällen erniedrigt (Abbildung 4.44), die Zubereitungen flossen also schon bei geringerer Scherbelastung und das maximal erreichte Schergefälle war deutlich größer (Abbildung 4.43), was möglicherweise durch eine Alterung des Gelgerüsts mit abnehmender Bindungsstärke bedingt war. Denkbar wäre auch die Koaleszenz dispergierter Öltröpfchen zu größeren Tropfen, welche dann die intermolekularen POX-Wechselwirkungen in den cremigen Systemen stärker behindert haben könnten. Makroskopische Veränderungen waren nur bei 0I3020_21 sichtbar, welches sich von einem cremigen in ein gelig-trübes System umwandelte, während 0I3020_12 nach 6 Monaten unverändert cremig erschien (Abschnitt 4.1).

4.6.2.2 Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des POX:MKT-Gehaltes

Die Erhöhung des POX:MKT-Gehaltes von 30 auf 50 % führte zu einer dramatischen Erhöhung der Fließgrenzen (Abbildung 4.45), was durch den erhöhten Gelbildneranteil erklärt werden kann. Im Bereich der Fließgrenze war der Anstieg des Schergefälles bei 0I5020_12 im Vergleich zu 0I3020_12 sehr flach, es lag eher eine breite Fließzone als eine Fließgrenze vor (Abbildung 4.46). Durch den höheren POX-Anteil waren bei dieser Zubereitung stärkere POX-Wechselwirkungen möglich, sodass das Lösen von Bindungsstellen wahrscheinlich mehr Zeit benötigte und die für den Fließvorgang zu überwindenden Kräfte und auch die Viskosität während des Fließens größer waren. Der Anstieg der Fließgrenze bei höherem POX-Gehalt wurde schon früher beschrieben [Schmolka 1972; Wanka et al. 1990] und lässt sich durch

die größere Anzahl an POX-Mizellen erklären, wodurch diese stärker miteinander interagieren konnten. Da durch den Anstieg des POX-Gehaltes auch der Wassergehalt abnahm, waren die POX-Mizellen für eine Thermogelierung (im vermessenen Temperaturbereich) zudem möglicherweise nicht mehr ausreichend hydratisiert. Bei 0I5020_12 war daher keine Tendenz zur Thermogelierung mehr zu erkennen (vergleiche Abschnitt 2.3.2.3), stattdessen nahm die Fließgrenze mit steigender Temperatur (tendenziell) ab (Abbildung 4.45, zugehörige Fließkurven in Abbildung 8.1 und Abbildung 8.3 im Anhang).

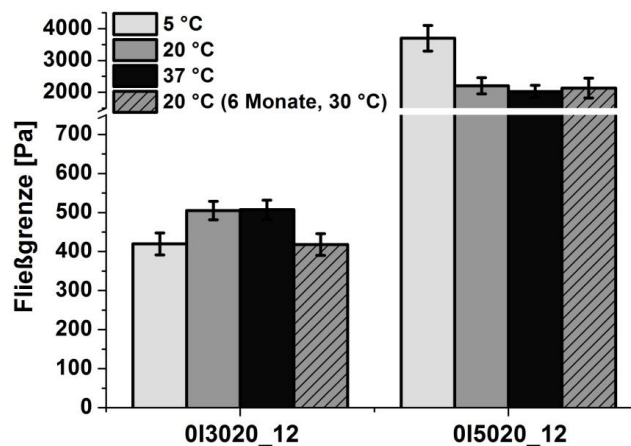


Abbildung 4.45: Fließgrenzen ($n = 3$) von 0I3020_12 und 0I5020_12 bei unterschiedlichen Temperaturen 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung (6 Monate, 30 °C).

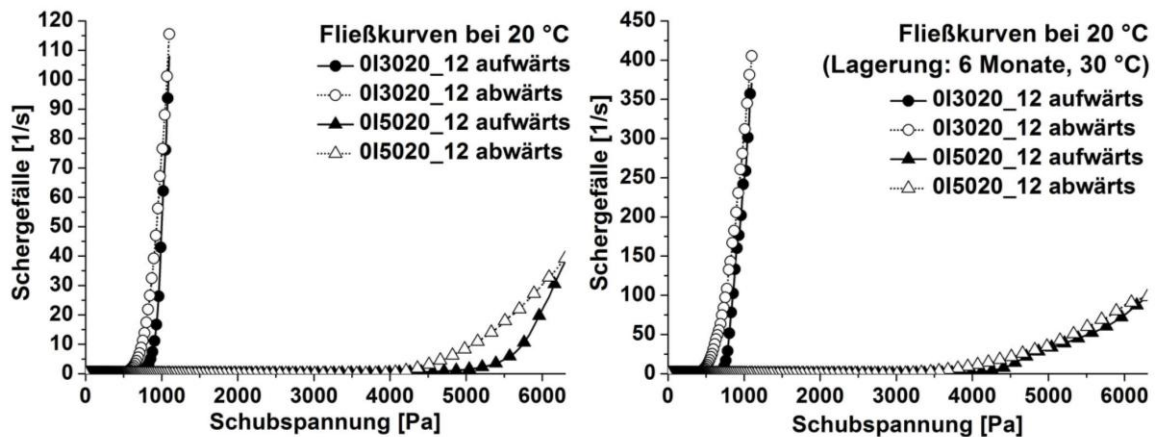


Abbildung 4.46: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3020_12 und 0I5020_12 bei 20 °C: 1 Tag nach der Herstellung (links) und nach 6 Monaten Lagerung bei 30 °C (rechts).

Es war kein Einfluss der Lagerung auf die Fließgrenze von 0I5020_12 zu erkennen, wohl aber auf die Fließkurven (Abbildung 4.46), wobei das maximal erreichte Schergefälle nach der Lagerung höher war. Wahrscheinlich hat für Zubereitung 0I5020_12 ebenfalls eine Konsistenzenerweichung stattgefunden, die sich allerdings in den Werten für die Fließgrenzen nicht widerspiegelte, da der sehr flache Anstieg des

Schergefällens im Bereich der Fließgrenze/-zone die Ermittlung eines exakten Wertes erschwerte.

4.6.2.3 Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes

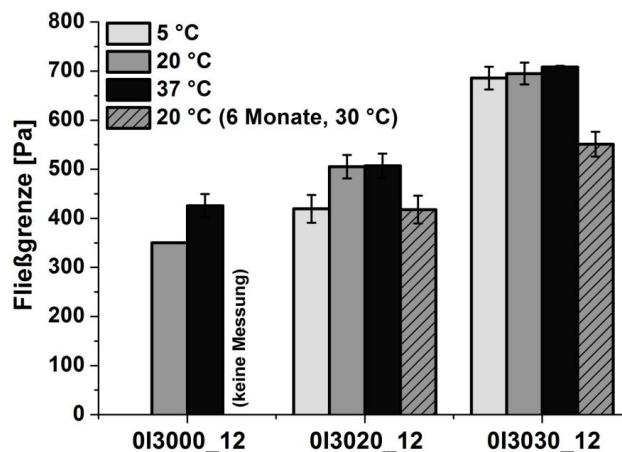


Abbildung 4.47: Fließgrenzen ($n = 3$) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt bei unterschiedlichen Temperaturen 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung (6 Monate, 30 °C).

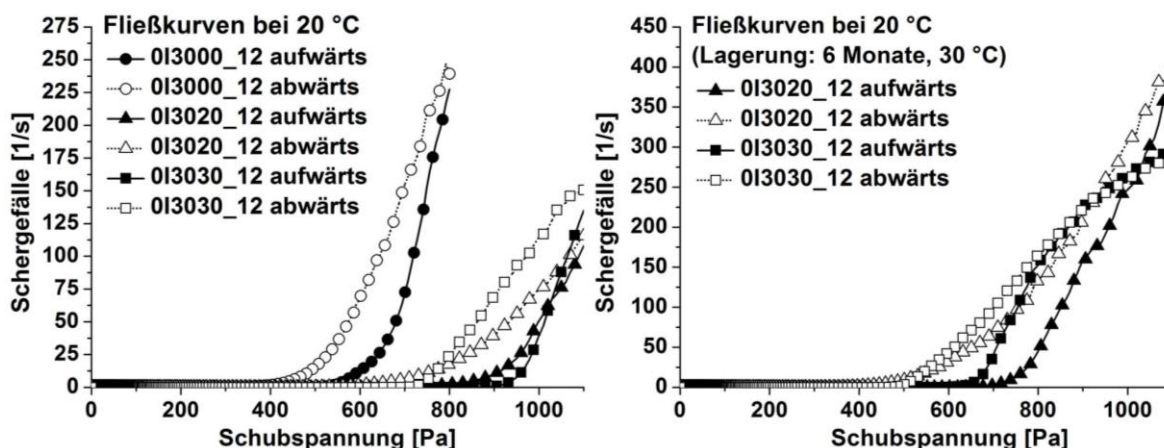


Abbildung 4.48: Fließkurven ($n = 3$) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt bei 20 °C: 1 Tag nach der Herstellung (links) und nach 6 Monaten Lagerung bei 30 °C (rechts).

Durch die Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes (1:2) von 0 über 20 auf 30 % bei konstantem POX:MKT-Gehalt (30 %) fand eine Erhöhung der Fließgrenzen statt (Abbildung 4.47, zugehörige Fließkurven bei 20 °C in Abbildung 4.48, Einzelkurven bei unterschiedlichen Temperaturen siehe Anhang: Abbildung 8.1, Abbildung 8.4 und Abbildung 8.5). Der Einfluss der Temperatur auf die Fließgrenzen wurde mit zunehmendem IPA:DMIS-Gehalt bzw. abnehmendem Wassergehalt geringer. Während Zubereitung 0I3000_12 ohne IPA:DMIS einen TGP im vermessenen Temperaturbereich aufwies (vergleiche Abschnitt 4.6.3.4) und bei 5 °C in flüssiger Form vorlag, sodass keine Fließgrenze bestimmt werden konnte und eine Anpassung der Messparameter nötig war, zeigte 0I3020_12 nur Hinweise auf eine

eventuelle Verflüssigung bei Temperaturabsenkung, während bei 0I3030_12 die Temperatur keinen signifikanten Einfluss auf die Fließgrenze hatte und lediglich eine Tendenz zur Fließgrenzenerhöhung mit steigender Temperatur vorlag. Die weitere Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes bei gleichbleibendem POX:MKT-Gehalt hätte dann zur Entstehung flüssiger Systeme geführt (Abschnitt 4.1.2), da IPA und DMIS dann nur noch unzureichend in das POX-Gerüst inkorporiert würden. Dies wurde bereits von van Hemelrijck [2012] für qualitativ und quantitativ ähnlich zusammengesetzte Systeme (MIG statt MKT, IPA:DMIS (1:1)) beobachtet.

Die Lagerung über 6 Monate entfiel für Formulierung 0I3000_12, da diese Probe zu einem späteren Zeitpunkt hergestellt wurde, sodass eine Lagerstudie zeitlich nicht mehr möglich war. Bei den anderen beiden Systemen verringerte sich wie bei den meisten in den vorangestellten Abschnitten beschriebenen Systemen die Fließgrenze (Abbildung 4.47), sodass für 0I3000_12 ebenfalls eine Abnahme der Fließgrenze vermutet werden kann. Abbildung 4.48 zeigt die Fließkurven nach Lagerung über 6 Monate. Auch hier war wie bei den meisten der in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Formulierungen das maximal erreichte Schergefälle deutlich größer als vor der Lagerung.

4.6.2.4 Fließkurven und Fließgrenzen nach Variation des IBU-Gehaltes für 3030_12

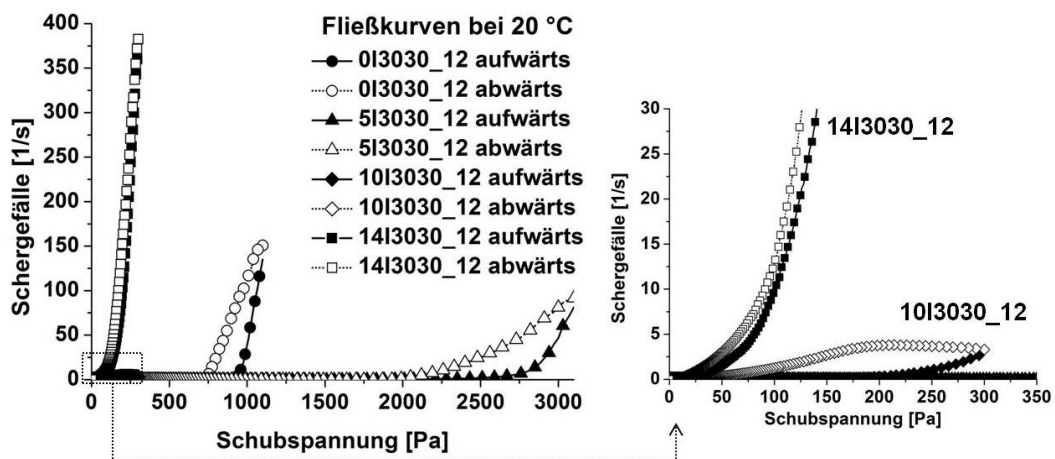


Abbildung 4.49: Fließkurven ($n=3$) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt bei 20 °C 1 Tag nach der Herstellung mit Ausschnittvergrößerung rechts; modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2014].

Zubereitung 3030_12 wurde mit unterschiedlichen IBU-Gehalten rezeptiert und rheologisch verglichen, da bei der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit (Abschnitt 4.2.1.1) auffiel, dass das makroskopische und polarisationsmikroskopische Bild sich mit steigendem IBU-Gehalt deutlich veränderte (Abbildung 4.8 in Abschnitt 4.2.1.1). Mit 0 und 5 % IBU war die Probe vollkommen isotrop. Da es sich bei beiden

Zubereitungen um Brummgele handelte, wurde eine kubische Struktur vermutet. Mit 10 % IBU war polarisationsmikroskopisch die für Hexagonalphasen charakteristische wolkige Textur zu sehen, während mit 14 % IBU die für Lamellarphasen typischen *oily streaks* auftraten. Die Sättigungslöslichkeit des Systems lag bei 15 % IBU (Abschnitt 4.2.1.1). Die Fließkurven bei 20 °C (Abbildung 4.49) zeigen durch IBU-Einarbeitung zunächst eine Konsistenzverfestigung (5 % IBU), dann aber eine deutliche Konsistenzermäßigung (10 und 14 % IBU). Das 14 %-ige System war bei Raumtemperatur beim Neigen des Lagergefäßes sogar fließfähig. Diese Beobachtungen spiegelten sich auch in den Fließgrenzen (Abbildung 4.50) wider, die mit 5 % IBU viel höher als ohne IBU waren und bei weiter steigendem IBU-Gehalt wieder sanken und deutlich kleinere Werte als für das wirkstofffreie System annahmen.

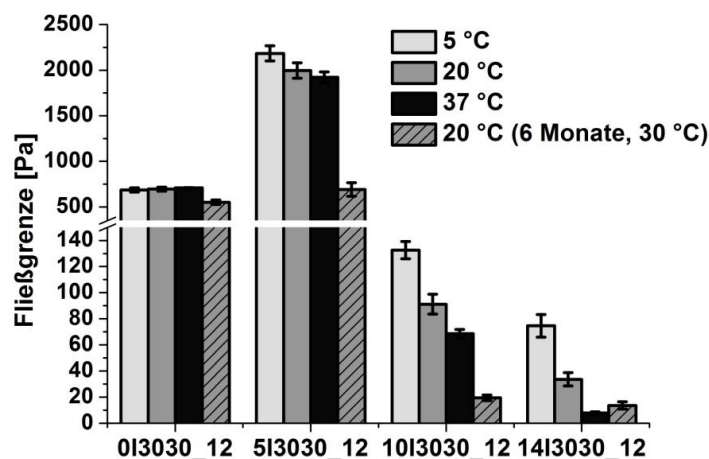


Abbildung 4.50: Fließgrenzen (n = 3) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt bei unterschiedlichen Temperaturen 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung (6 Monate, 30 °C); modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2014].

Abhängig vom IBU-Gehalt muss also wie bereits vermutet eine Änderung der Mikrostruktur stattgefunden haben, wobei die Struktur der IBU-freien Formulierung mit 5 % IBU zunächst gefestigt wurde, während bei weiterer Erhöhung des IBU-Gehaltes die Struktur zu einem besser fließfähigen System umgebaut wurde. In der Literatur wurde diesbezüglich bereits beschrieben, dass unter den etablierten lyotropen Flüssigkristallen in der Regel die Lamellarphase (hier entsprechend 14I3030_12) die geringste Viskosität besitzt, da die einzelnen Schichten als Gleitebenen dienen können und so leicht gegeneinander beweglich sind [Tiddy 1980]. Sofern eine Fließgrenze vorhanden ist, nimmt diese oft nur einen geringen Wert an [Wanka et al. 1994]. Bei der Hexagonalphase (hier 10I3030_12) ist eine erleichterte Bewegung entlang der Längsachse der Zylinder möglich, in andere

Richtungen wäre ein Strukturumbau nötig. Die höchste Viskosität besitzt meist die kubische Phase, da es hier keine bevorzugte Fließrichtung gibt. Die einzelnen Aggregate interagieren in gleicher Weise in allen drei Raumrichtungen [Tiddy 1980]. Bei den entsprechenden Zubereitungen 0I3030_12 (cremig) und 5I3030_12 (gelig) könnte es sich um zwei kubische Systeme mit unterschiedlich stark ausgeprägten elastischen Eigenschaften handeln, was die verschiedenen Fließeigenschaften erklären könnte.

Bei Erhöhung der Temperatur fand bei allen IBU-haltigen Systemen der 3030_12-Serie eine Erniedrigung der Fließgrenzen statt (Abbildung 4.50, zugehörige Fließkurven im Anhang: Abbildung 8.5 - Abbildung 8.9), während für 0I3030_12 die Fließgrenzen bei den unterschiedlichen Temperaturen vergleichbare Werte annahmen (siehe auch Abbildung 4.47 in Abschnitt 4.6.2.3). Durch den Einbau von IBU in die Mikrostruktur der Formulierung kam es also entweder zu einem Verlust von möglicherweise bei 0I3030_12 vorhandenen Thermogel-Eigenschaften, da nicht mehr POX alleine am Aufbau des Gelgerüstes beteiligt war, oder der TGP wurde zu deutlich tieferen Temperaturen außerhalb des Messbereiches verschoben. Da der IBU-Gehalt von 14I3030_12 nah an der Sättigungslöslichkeit von 15 % IBU lag, muss vor allem bei dieser Formulierung ein mögliches Auskristallisieren von Arzneistoff bei der Vermessung bei 5 °C bedacht werden. Die entsprechende Fließkurve (Abbildung 8.9 im Anhang) ließ jedoch keine Auffälligkeiten erkennen.

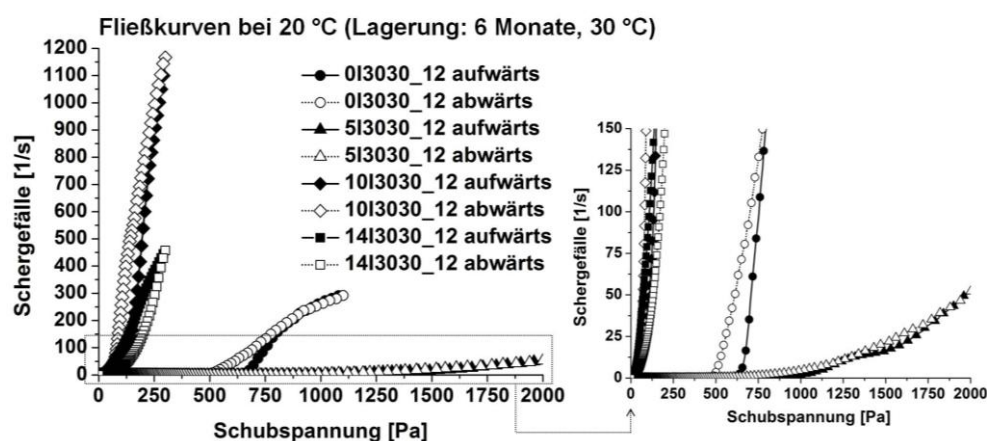


Abbildung 4.51: Fließkurven (20 °C, $n = 3$) von 3030_12 mit variierendem IBU-Gehalt nach Lagerung (6 Monate, 30 °C) mit Ausschnittvergrößerung rechts.

Nach Lagerung über 6 Monate war die Fließgrenze bei allen vier Formulierungen kleiner als vor der Lagerung (Abbildung 4.50, die zugehörigen Fließkurven sind in Abbildung 4.51 dargestellt). Bei 5I3030_12 war hierdurch eine Anpassung der

Messparameter (Reduktion der maximalen Schubspannung von 3100 auf 2000 Pa) erforderlich, um reproduzierbare Kurven zu erhalten. Bei den anderen beiden IBU-haltigen Systemen mit 10 und 14 % IBU war die relative Änderung der Fließgrenze ebenfalls deutlich größer als bei der IBU-freien Formulierung. Vor der Lagerung konnte 10I3030_12 nur mit einer geringen Schubspannung belastet werden, anderenfalls wurden keine reproduzierbaren Kurven erhalten. Nach der Lagerung wurde eine dramatische Zunahme des Schergefälles im vermessenen Schubspannungsbereich beobachtet, der Fließvorgang fand also mit deutlich höherer Geschwindigkeit statt (Abbildung 4.51). 14I3030_12 zeigte nach Lagerung ebenfalls ein anderes Fließverhalten, wobei die Aufwärtskurve oberhalb der Abwärtskurve verlief. Diese Beobachtungen unterstützen die Vermutung, dass in Anwesenheit von IBU die Mikrostruktur der Formulierung zeitabhängigen Änderungen unterlag (Abschnitt 4.2.2). Die Untersuchung der Fließeigenschaften zu weiteren Lagerzeitpunkten wäre daher von Interesse, wurde aber aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt.

4.6.2.5 Fließkurven und Fließgrenzen ausgewählter flüssiger Zubereitungen

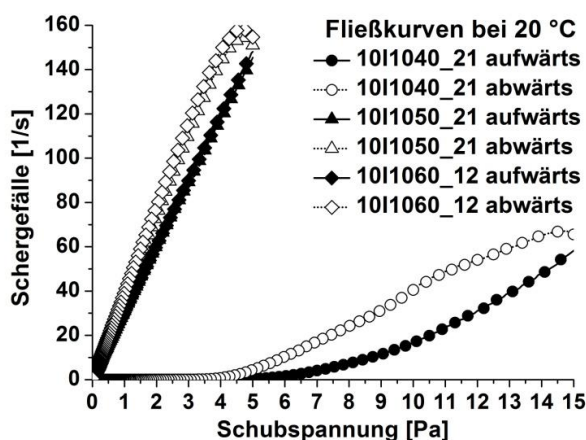


Abbildung 4.52: Fließkurven ($n = 3$) von ausgewählten flüssigen Zubereitungen bei 20 °C 1 Tag nach der Herstellung.

Die rheologische Vermessung der flüssigen Systeme, die als Sprühformulierungen für eine Anwendung in Betracht gezogen wurden, ergab für die Zubereitungen 10I1050_21 und 10I1060_12 in der Aufwärtskurve bei den 3 Messtemperaturen ein nahezu idealviskoses Fließverhalten, es war keine Fließgrenze vorhanden (Abbildung 4.52, Fließkurven bei verschiedenen Temperaturen siehe Abbildung 8.10 - Abbildung 8.12 im Anhang). Der POX-Gehalt von 8 % bezogen auf die wirkstoff-freien Grundlagen war demnach zu gering für eine Gelierung. Die beiden

Zubereitungen hatten neben der Viskosität und dem Fließverhalten weitere Gemeinsamkeiten in Form von vergleichbaren Permeationsprofilen (nicht dargestellt) und Fluxen (Abschnitt 4.3.4). 10I1040_21, welche sich im pseudoternären Mischungsdreieck im Grenzbereich zu den halbfesten Systemen befand (Abschnitt 4.2.2.3), zeigte bei 5 und 20 °C eher ein plastisches Fließverhalten mit Fließgrenzen bei geringen Schubspannungen (Tabelle 4.7), bei 37 °C war das Fließverhalten in der Aufwärtskurve idealviskos ohne Fließgrenze (Abbildung 8.10 im Anhang). Insgesamt nahm die Viskosität der drei Zubereitungen bei steigender Temperatur ab. Bei allen Fließkurven der drei Zubereitungen war eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hysterese vorhanden, welche eventuell durch die Verformung der Mizellen und deren Ausrichtung in Strömungsrichtung erklärt werden kann, da die Viskosität in den einzelnen Messpunkten in der Aufwärtskurve zumindest für 10I1050_21 und 10I1060_12 jeweils höher als in der Abwärtskurve war. Eine Aufkonzentration der Proben während der Messung durch Verdunstung flüchtiger Komponenten war für diese Zubereitungen eher unwahrscheinlich, da dann eine höhere Viskosität in der Abwärtskurve zu erwarten gewesen wäre.

Tabelle 4.7: Fließgrenzen ($n = 3$) von 10I1040_21 bei unterschiedlichen Temperaturen: 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung über 6 Monate (30 °C).

Zubereitung	Fließgrenze [Pa]			
	5 °C	20 °C	37 °C	20 °C (Lagerung: 6 Monate, 30 °C)
10I1040_21	5,4 +/- 0,5	7,5 +/- 2,2	0	10,4 +/- 0,9

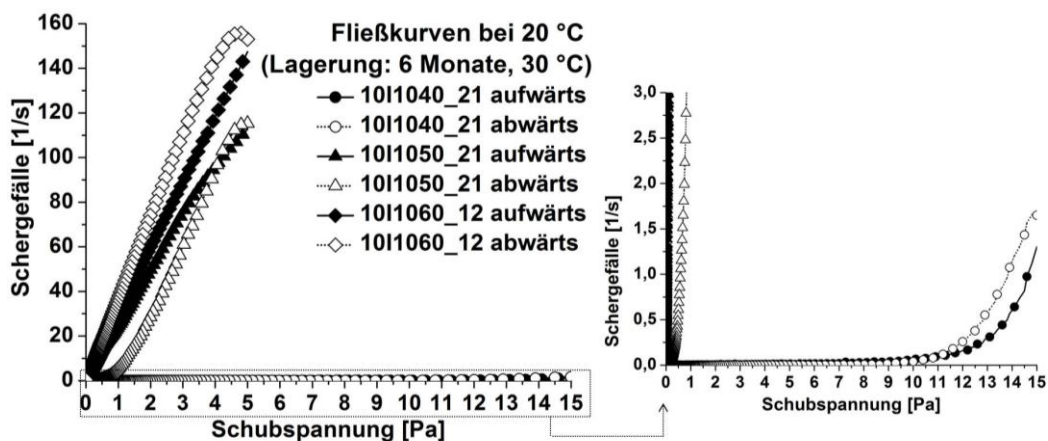


Abbildung 4.53: Fließkurven (20 °C, $n = 3$) von ausgewählten flüssigen Zubereitungen nach Lagerung (6 Monate, 30 °C) mit Ausschnittvergrößerung rechts.

Bei Lagerung über 6 Monate (Abbildung 4.53) fanden bei 10I1060_12 keine signifikanten Veränderungen der Fließeigenschaften statt. 10I1050_21 zeigte im Vergleich zur frisch hergestellten Probe einen abweichenden Fließkurvenverlauf:

nach zunächst annähernd linearem Anstieg der Kurve ohne Fließgrenze verringerte sich deren Steigung. Die Abwärtskurve überkreuzte dann die Aufwärtskurve und verlief anschließend unterhalb dieser. Bei 10I1040_21 schien ebenfalls eine Änderung der Mikrostruktur stattgefunden zu haben. Die Fließgrenze der Formulierung erhöhte sich nur geringfügig, während das erreichte Schergefälle viel kleiner war. Der Fließvorgang ging also im vermessenen Schubspannungsbereich nur mit sehr geringer Deformationsgeschwindigkeit vonstatten. Vor allem 10I1040_21 und 10I1050_21 enthielten einen hohen Anteil flüchtiger Komponenten (vergleiche Tabelle 4.9 in Abschnitt 4.7.5). Es wurde nicht weiter überprüft, ob Veränderungen in der Mikrostruktur und der Fließeigenschaften der Formulierungen durch Verdunstung stattfanden. Makroskopisch jedenfalls waren nach 6 Monaten Lagerung keine Veränderungen feststellbar (Abschnitt 4.2.2).

4.6.2.6 Fließkurven und Fließgrenzen von doc[®]

Das Fließverhalten von doc[®] bei 5 und 20 °C war plastisch-thixotrop mit Fließgrenzen in vergleichbarer Größenordnung (Abbildung 4.54). Auch bei 37 °C fand keine signifikante Änderung der Fließgrenze statt, das Fließverhalten war komplex. Die Fließgrenzen deuteten an, dass bei höheren Temperaturen eine Erweichung von doc[®] stattfand und kein Thermogelverhalten vorlag, was durch den Verlauf der Fließkurven unterstützt wird, da das maximal erreichte Schergefälle bei 5 °C am geringsten war.

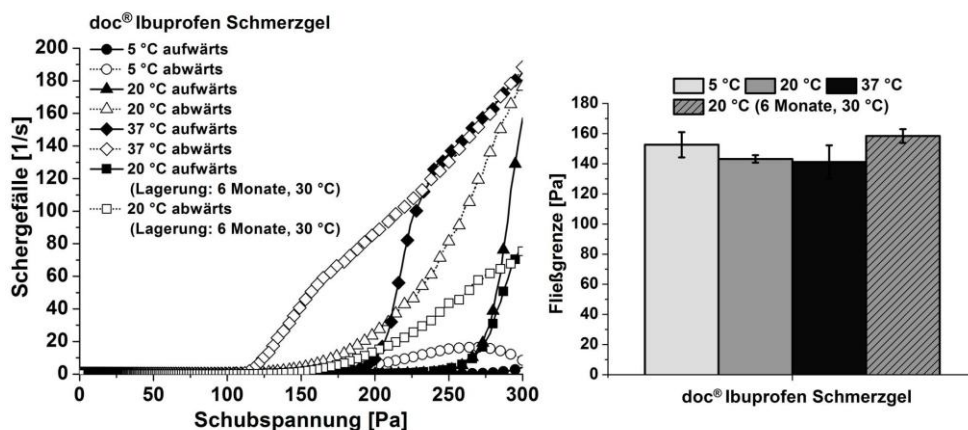


Abbildung 4.54: Fließkurven (links) und Fließgrenzen (rechts) von doc[®] bei unterschiedlichen Temperaturen (je n = 3): 1 Tag nach der Herstellung und nach Lagerung (6 Monate, 30 °C).

Nach Lagerung über 6 Monate (Abbildung 4.54) war die Fließgrenze leicht erhöht und der Anstieg des Schergefälles geringer, die Struktur hatte sich also tendenziell eher verfestigt, was im Widerspruch zu den Beobachtungen aus Abschnitt 4.3.5

steht. Es ist zu beachten, dass die hier untersuchte Charge doc[®] nicht frisch hergestellt war, sondern die Herstellung zum erstmaligen Untersuchungszeitpunkt bereits etwa 5 Monate (Lagerung bei $\leq 25\text{ °C}$) zurück lag. Dann fand die Einlagerung bei 30 °C und nach 6 Monaten die erneute Vermessung statt, sodass hier nur ein geringerer Zeitraum abgedeckt wurde als bei den doc[®] Rückstellmustern aus Abschnitt 4.3.5. In Abschnitt 4.3.6 wurde für eine selbst rezeptierte Charge doc[®]-äÖ bei der makroskopischen Überprüfung festgestellt, dass nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C eine deutliche Konsistenzverweichung stattgefunden hatte, wobei keine rheologische Charakterisierung vorgenommen wurde. Diese Beobachtungen geben Hinweise darauf, dass die Struktur der Formulierung abhängig von der Lagerzeit und Temperatur mehrere Veränderungen durchlaufen haben könnte, wie auch schon in Abschnitt 4.2.5 für andere Systeme angesprochen.

4.6.3 Oszillationsrheologie

Amplituden- und Frequenzsweep wurden bei einer Temperatur von 25 °C durchgeführt. Diese Temperatur wurde als Kompromiss zwischen Raum- (20 °C) und Hauttemperatur ($32 - 34\text{ °C}$, Thews et al. [1999b]) gewählt. Bei den Abbildungen der Amplituden- und Temperatursweeps wurde in den folgenden Abschnitten zugunsten besserer Übersichtlichkeit auf die Standardabweichungen verzichtet, außerdem wurden aus Darstellungsgründen nicht alle Messpunkte dargestellt. Die Veränderung des Betrages der komplexen Viskosität bei Temperaturänderung verlief analog zur Änderung von G' , weshalb nur letztere Größe abgebildet und auf die Darstellung von $|\eta^*|$ verzichtet wurde.

4.6.3.1 Übersicht über die Beträge der komplexen Viskositäten der oszillationsrheologisch untersuchten Zubereitungen

In Abbildung 4.55 dargestellt ist die Übersicht über die Beträge der komplexen Viskositäten aller oszillationsrheologisch untersuchten Zubereitungen, wobei deutliche Unterschiede hinsichtlich der Konsistenz erkennbar waren. Eine Besprechung der einzelnen Zubereitungen wird in den Folgeabschnitten vorgenommen.

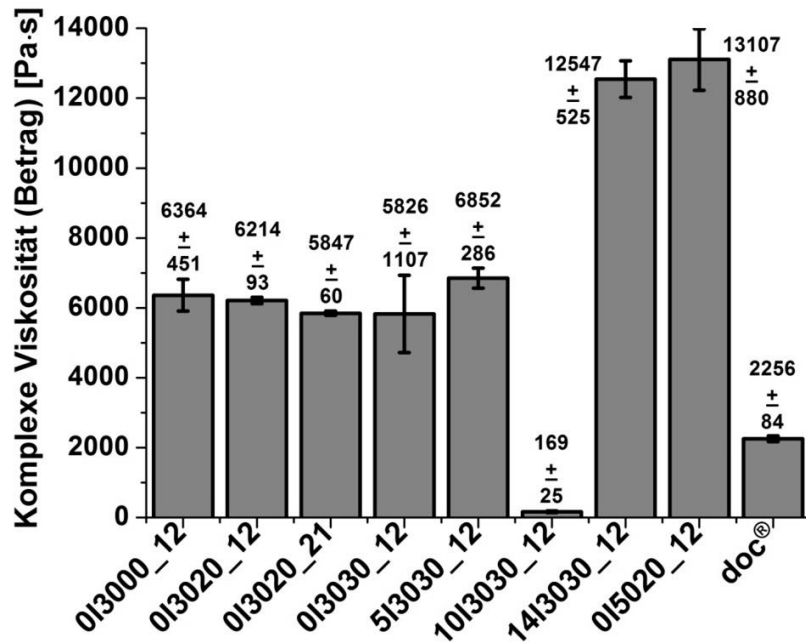


Abbildung 4.55: Beträge der komplexen Viskositäten ($n = 3$) aller oszillationsrheologisch untersuchten Zubereitungen bei 25 °C; teilweise entnommen aus Schmid und Müller-Goymann [2014].

4.6.3.2 Oszillationsrheologie nach Variation des Mischungsverhältnisses von IPA:DMIS für 0I3020

In Abbildung 4.56 sind die Amplitudensweeps der 0I3020-Formulierungen mit variierendem Mischungsverhältnis IPA:DMIS dargestellt. 0I3020_21 hatte von beiden Varianten die größere Fließgrenze (Abschnitt 4.6.2.1) und somit auch einen breiteren LVEB – es kam also erst bei höherer Schubspannung zum Strukturzusammenbruch des Systems. Da für 0I3020_21 das Vorliegen einer kubisch-flüssigkristallinen Struktur vermutet wurde, wurden hier auch die festere Konsistenz und stärker ausgeprägte elastische Eigenschaften erwartet. Tatsächlich aber nahm für das Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2) G' im LVEB den größeren Wert an und auch der Betrag der komplexen Viskosität (Abbildung 4.55 in Abschnitt 4.6.3.1) war etwas höher, wobei die Ergebnisse für beide Variationen in einer ähnlichen Größenordnung lagen.

Die Temperatursweeps zeigten für die 0I3020-Varianten einen vergleichbaren Verlauf (Abbildung 4.57). Bei beiden Formulierungen fiel G' mit abnehmender Temperatur, sodass hier ähnlich wie bei der Fließgrenzenbestimmung in Abschnitt 4.6.2.1 ein zusätzlicher Hinweis auf Verflüssigung bei weiterer Temperaturabsenkung unterhalb des Temperaturminimums der Messung vorlag.

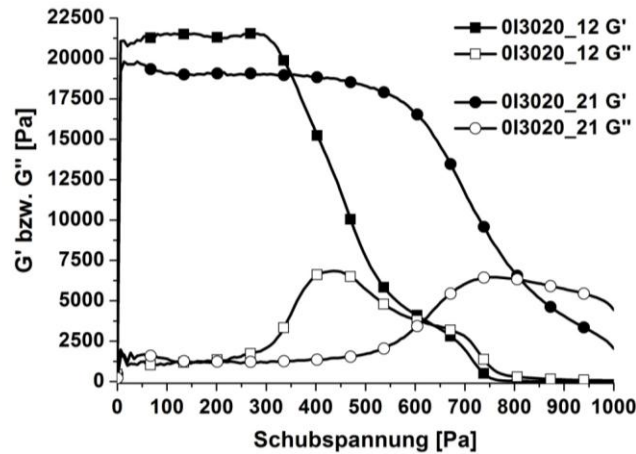


Abbildung 4.56: Amplitudensweep (n = 3) von 0I3020 mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis.

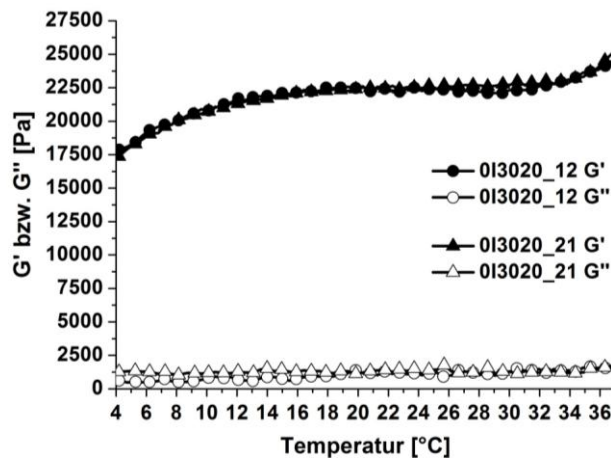


Abbildung 4.57: Temperatursweep (n = 3) von 0I3020 mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Mischungsverhältnis.

4.6.3.3 Oszillationsrheologie nach Variation des POX:MKT-Gehaltes

Durch Erhöhung des POX:MKT-Gehaltes von 30 auf 50 % war der LVEB deutlich breiter (Abbildung 4.58), weshalb auch die Fließgrenze von 0I5020_12 viel höher als bei 0I3020_12 war (Abschnitt 4.6.2.2). Der Betrag der komplexen Viskosität (Abbildung 4.55) nahm ebenfalls um mehr als das Doppelte zu, sodass 0I5020_12 mit einer deutlich festeren Konsistenz nicht mehr für die Applikation auf der Haut geeignet war.

Im Temperatursweep von 4 bis 37 °C (Abbildung 4.59) bestätigte sich für 0I5020_12 bezugnehmend auf Abschnitt 4.6.2.2, dass im vermessenen Temperaturbereich, wahrscheinlich wegen des nun erhöhten POX-Gehaltes (vergleiche Abschnitt 2.3.2.3) kein Thermogelieverhalten mehr vorlag. Vielmehr verringerte sich G' mit steigender Temperatur, es kam also bei Erwärmung zu einer Erweichung der Zubereitung.

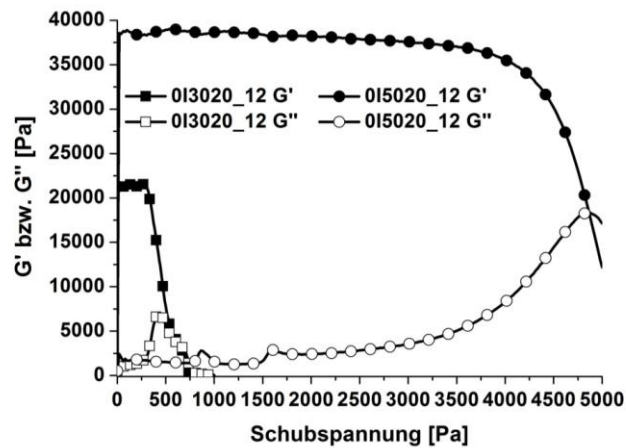


Abbildung 4.58: Amplitudensweep ($n = 3$) von 0I3020_12 und 0I5020_12.

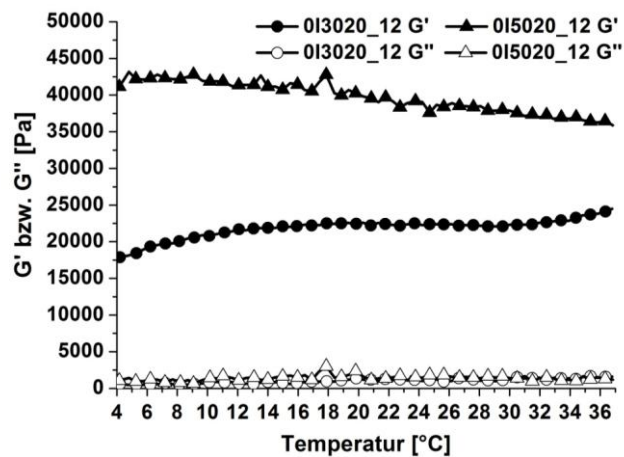


Abbildung 4.59: Temperatursweep ($n = 3$) von 0I3020_12 und 0I5020_12.

4.6.3.4 Oszillationsrheologie nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes

Analog zur Vergrößerung der Fließgrenzen (Abschnitt 4.6.2.3) fand bei Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes von 0 über 20 bis 30 % eine Verbreiterung des LVEB statt (Abbildung 4.60). Bei den Beträgen der komplexen Viskositäten hingegen wurde kein signifikanter Unterschied sondern lediglich eine tendenzielle Konsistenzabnahme festgestellt (Abbildung 4.55). Somit hatten auch hier - wie bereits in Abschnitt 4.6.3.2 für die Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS beschrieben - die Systeme mit höheren Fließgrenzen entgegen den Erwartungen nicht automatisch auch die festeren Konsistenzen. Schmolka [1972] nannte bereits den schwächenden Effekt von IPA auf die Gelstärke von POX-Gelen und van Hemelrijck [2012] beobachtete eine Konsistenzveränderung für Systeme mit vergleichbarer qualitativer Zusammensetzung (MIG statt MKT, IPA:DMIS (1:1)). Er beschrieb bei einem Gehalt von 30 % POX:MIG und einem steigenden IPA:DMIS-Gehalt eine Konsistenzerniedrigung und diskutierte, dass in geringer Konzentration ein Einbau von IPA und

DMIS in das Gelgerüst ohne Einfluss auf die Konsistenz möglich sei. Mit steigendem Gehalt könnten beide Substanzen dann nicht mehr ausreichend in das Gerüst inkorporiert werden und das Netzwerk würde geschwächt, sodass bei hohen Gehalten eine Verflüssigung stattfand. Dies wurde dadurch erklärt, dass IPA und DMIS fähig sind, Wasserstoffbrückenbindungen mit Wasser, aber auch mit den PE-Gruppen von POX, auszubilden, verbunden mit einer Verringerung der Hydratation und Quellung der PE-Ketten. Durch das folglich kleinere Volumen der POX-Mizellen sollte so die Kontaktherstellung der Mizellen untereinander erschwert sein [Wei et al. 2002]. Aufgrund der chemischen Struktur der Hilfsstoffe (Abschnitte 2.3.1 und 2.3.2.1) ist die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen POX und IPA deutlich wahrscheinlicher als diejenige zwischen POX und DMIS, da DMIS lediglich die Funktion als Wasserstoffbrückenakzeptor für die endständigen PE-Gruppen einnehmen kann. Da der IPA-Anteil in den hier vermessenen Systemen durch das veränderte Mischungsverhältnis von IPA:DMIS (1:2) geringer als bei von van Hemelrijck [2012] charakterisierten Zubereitungen war, lässt sich möglicherweise erklären, warum die Konsistenzabnahme bei den untersuchten Gehalten noch nicht signifikant war.

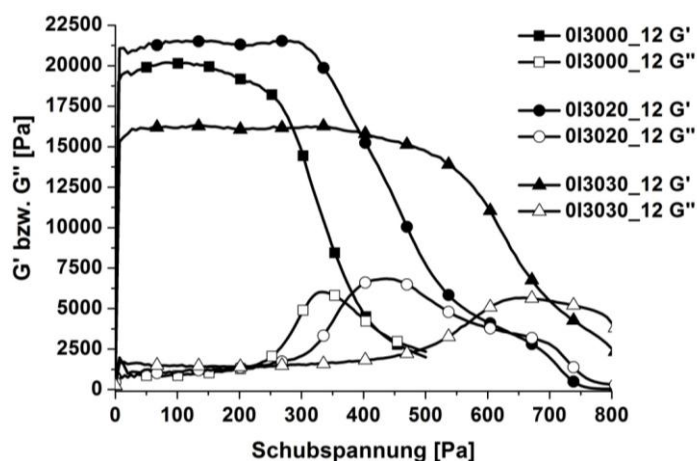


Abbildung 4.60: Amplitudensweep ($n = 3$) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt.

Beim Temperatursweep (Abbildung 4.61) zeigte das System 013000_12 einen TGP bei $13,7\text{ °C} \pm 0,4\text{ °C}$. Bei 013020_12 nahm G' mit sinkender Temperatur ab, es war also eine Tendenz zur Verflüssigung bei Temperaturabsenkung vorhanden, während G' bei 013030_12 nahezu konstant blieb und im Messbereich somit keinen Hinweis auf Thermogelierung zeigte. Für die bereits erwähnten vergleichbaren Systeme von van Hemelrijck [2012] wurde für halbfeste Zubereitungen mit steigendem IPA:DMIS-Gehalt eine Erniedrigung des TGP beobachtet. Das in analoger Nomenklatur

benannte System 3000 zeigte dort einen TGP in mit 0I3000_12 vergleichbarer Größenordnung bei 15,33 °C, während die Systeme 3020 und 3030 erst unterhalb 0 °C flüssig wurden, sodass experimentell kein exakter TGP ermittelt wurde. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass für die beiden Zubereitungen 0I3020_12 und 0I3030_12 ebenfalls ein TGP unterhalb der niedrigsten Messestemperatur von 4 °C vorhanden sein könnte. Für die bei weiterer Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes entstandenen flüssigen Systeme von van Hemelrijck [2012] nahm der TGP wieder zu und erreichte letztlich eine Plateauphase. Als Erklärung für den Einfluss von IPA und DMIS auf den TGP diskutierte er folgenden Zusammenhang: Der TGP hängt von der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) ab, wobei der TGP umso niedriger ist, je niedriger die CMC ist [Pandit und McIntyre 1997]. Der Zusatz von Stoffen kann die CMC von POX beeinflussen, wobei für IPA ein TGP-erhöhender Effekt gezeigt wurde [Pandit und McIntyre 1997]. Trotzdem nahm der TGP für die untersuchten Systeme mit steigendem IPA:DMIS-Gehalt zunächst ab. Dies wurde durch das bei niedrigen IPA:DMIS-Gehalten große Verhältnis von lipophilen Komponenten (MIG, DMIS) zu IPA erklärt. Als Begründung wurde die Hydrophobisierung des POX-Mizellkerns durch MIG und DMIS genannt [van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012], wie es bereits für Alkohole mittlerer Kettenlänge von Caragheorgheopol et al. [1997] beschrieben wurde. Diese Hydrophobisierung wirkte sich in Form einer verminderten Hydratation des PO-Kerns ähnlich wie eine Temperaturerhöhung auf die Gelierung der Systeme aus [Caragheorgheopol et al. 1997], sodass MIG und DMIS ein TGP-erniedrigender Effekt zugeschrieben wurde, der zunächst dem Einfluss von IPA überlegen war. Erst ab einem bestimmten IPA:DMIS-Gehalt fand dann eine Erhöhung des TGP statt, da das Verhältnis MIG/DMIS zu IPA dann kleiner wurde und der TGP-erhöhende Effekt von IPA stärker zum Tragen kam. Da bei den im Rahmen dieses Projektes bearbeiteten Systemen der Anteil der lipophilen Komponenten durch die Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS höher war, wären für die Systeme weiter erniedrigte TGP zu erwarten. Durch die teilweise Verwendung unterschiedlicher Messparameter und die messtechnisch bedingte Begrenzung des Temperaturbereichs konnten diesbezüglich aber keine weiteren Aussagen getroffen werden.

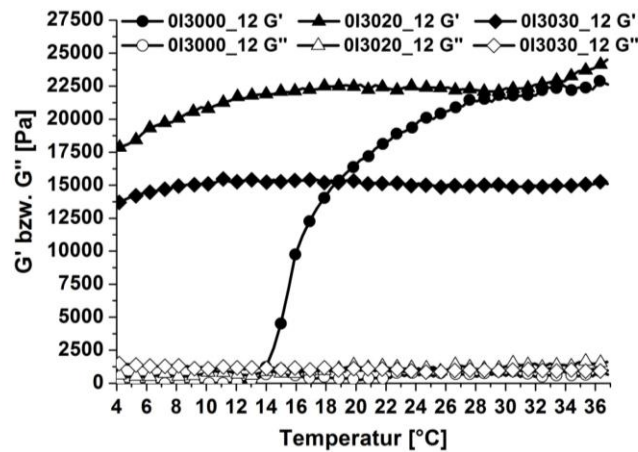


Abbildung 4.61: Temperatursweep ($n = 3$) von Zubereitungen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt.

4.6.3.5 Oszillationsrheologie nach Variation des IBU-Gehaltes für 3030_12

Die Variation des IBU-Gehaltes von 0 auf 5 % bewirkte für das System 3030_12 zunächst eine deutliche Verbreiterung des LVEB (Abbildung 4.62), sodass die Beobachtungen aus Abschnitt 4.6.2.4 bekräftigt wurden, dass mit 5 % IBU eine Strukturverfestigung stattgefunden hatte. Bei weiterer Erhöhung des IBU-Gehaltes auf 10 und 14 % verkleinerte sich der LVEB dann dramatisch, sodass die Breite des LVEB demnach auch hier mit den Fließgrenzen korrelierte (Abschnitt 4.6.2.4).

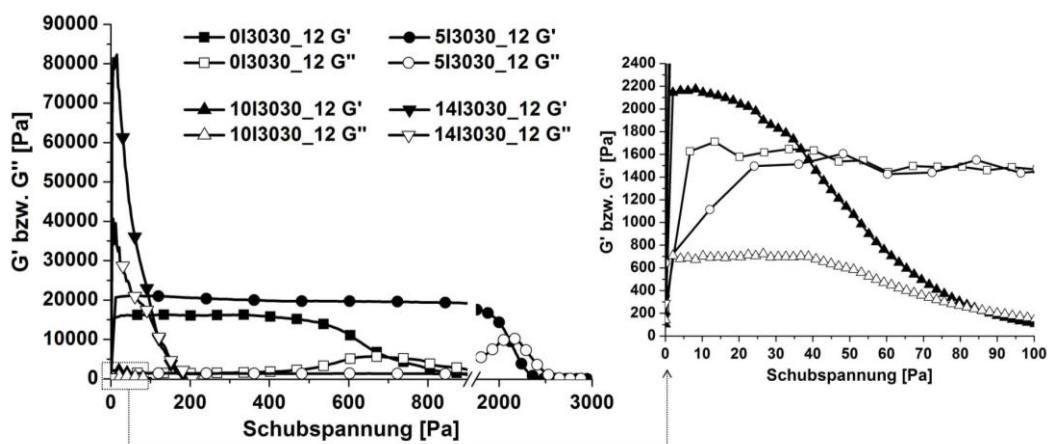


Abbildung 4.62: Amplitudensweep ($n = 3$) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt, Ausschnittvergrößerung rechts; modifiziert nach Schmid und Müller-Goymann [2014].

Bei den Ergebnissen zur komplexen Viskosität (Abbildung 4.55) muss berücksichtigt werden, dass der LVEB von 10I3030_12 und 14I3030_12 derart schmal war, dass die weiteren oszillationsrheologischen Messungen bei einer Schubspannung außerhalb des LVEB stattfanden und die erhaltenen Messdaten somit kritisch zu hinterfragen sind. Zugunsten einer besseren Vergleichbarkeit mit den anderen Zubereitungen wurde aber keine Anpassung der Messparameter vorgenommen.

14I3030_12 zeigte eine auffallend hohe komplexe Viskosität, obwohl die Zubereitung bei Raumtemperatur fließfähig war. Zu Beginn der Messung waren die viskoelastischen Eigenschaften in einem sehr schmalen Schubspannungsbereich anscheinend sehr stark ausgeprägt. Möglicherweise handelt es sich hier aber um ein Artefakt, da Lamellarphasen normalerweise eher durch geringere Elastizität gekennzeichnet sind als hexagonale und kubische Strukturen und häufig keine Fließgrenze besitzen [Wanka et al. 1994]. Bei 10I3030_12 hatte die komplexe Viskosität nur einen sehr geringen Betrag und auch G' (Abbildung 4.62) lag in einer vergleichsweise niedrigen Größenordnung. Diese Zubereitung hatte schon bei den Rotationsexperimenten (Abschnitt 4.6.2.4) gezeigt, dass ihre Struktur bereits bei geringer Scherbeanspruchung zusammenbrach. Insgesamt verhielten sich die Beträge der komplexen Viskositäten der vier Zubereitungen analog zu den im Amplitudensweep bei niedrigen Schubspannungen erzielten Werten für G' (Abbildung 4.62).

Der Temperatursweep (Abbildung 4.63) fand für 10I3030_12 und 14I3030_12 ebenfalls bei einer Schubspannung außerhalb des LVEB statt. Bei beiden Zubereitungen sowie bei 5I3030_12 fand mit steigender Temperatur eine Erweichung statt. Für 0I3030_12 war, wie unter Abschnitt 4.6.3.4 beschrieben, keine eindeutige Tendenz erkennbar. Die Standardabweichungen (nicht dargestellt) bei der Vermessung von 14I3030_12 waren auffallend hoch. Da der IBU-Gehalt von 14 % nah an der Sättigungslöslichkeit von 15 % lag und die Temperaturmessungen bei 4 °C gestartet wurden, kam es eventuell zur Auskristallisation von Arzneistoff durch verringerte Löslichkeit, was sich störend auf die Messung ausgewirkt haben könnte.

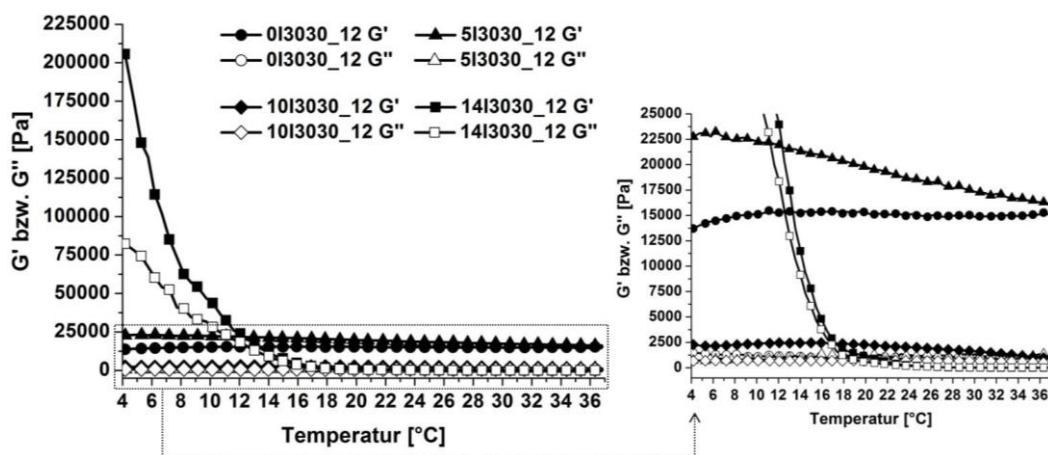


Abbildung 4.63: Temperatursweep ($n = 3$) von 3030_12 mit unterschiedlichem IBU-Gehalt, Ausschnittvergrößerung rechts.

Foster et al. [2009] zeigten, dass IBU die Aggregationstendenz von POX105 in wässriger Lösung erhöhte und somit den gleichen Effekt wie eine Temperaturerhöhung auf die Mizellbildung des Polymers hatte. Sie stellten fest, dass durch IBU in steigender Konzentration auch die Anzahl an Molekülen in den Mizellen anstieg und sich der Radius des Mizellkerns vergrößerte. Gleichzeitig kam es zur verstärkten Dehydratation des Kerns, da dort eine Abnahme des Volumenanteils des Lösemittels gemessen wurde. Aus ihren Ergebnissen schlussfolgerten sie die Bildung von kompakter geformten Mizellen, wobei sie den Großteil von IBU im Mizellinneren vermuteten. Die Untersuchung einer IBU-haltigen wässrigen POX104-Lösung bei unterschiedlichen Temperaturen zeigte ergänzend, dass IBU die kritische Mizellbildungstemperatur verringerte, wobei IBU als Co-Tensid fungierte. Untersucht wurden jedoch nur IBU-Gehalte bis 0,75 % (m/V). Da hier bei den deutlich höher konzentrierten Systemen mit 10 und 14 % IBU die Gerüststruktur vermutlich nicht mehr aus dicht gepackten Mizellen bestand, war für diese Systeme ein anderes Temperaturverhalten zu erwarten und eine Thermogelierung eher unwahrscheinlich, was durch die Messergebnisse unterstützt wurde. Sollte jedoch 5I3030_12, für das eine kubisch-flüssigkristalline Struktur vermutet wurde, einen TGP aufweisen, wäre dieser bei einer tieferen Temperatur als bei der entsprechenden wirkstofffreien Formulierung und somit deutlich außerhalb des Messbereiches des Rheometers zu erwarten.

4.6.3.6 Oszillationsrheologie für doc[®]

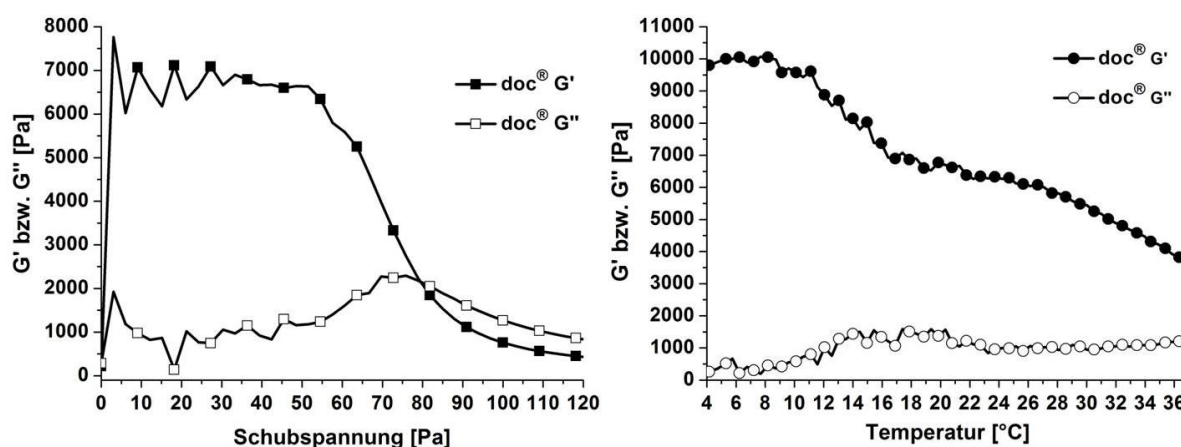


Abbildung 4.64: Amplitudensweep (links) und Temperatursweep (rechts) von doc[®] (je n = 3).

doc[®] zeigte im Amplitudensweep einen schmalen LVEB (Abbildung 4.64) sowie eine weiche Konsistenz im Vergleich zu allen anderen oszillationsrheologisch untersuchten Systemen (Abbildung 4.55). Der Temperatursweep (Abbildung 4.64)

ergab keinen Hinweis auf Thermogelierung, stattdessen fand eine Erweichung bei steigender Temperatur statt.

4.6.4 Zusammenfassende Diskussion der rheologischen Untersuchungen

Die rheologischen Untersuchungen anhand von Rotations- und Oszillationsexperimenten haben einen teilweise dramatischen Einfluss der quantitativen Zusammensetzung der ausgewählten Systeme auf die Fließeigenschaften und Konsistenz gezeigt. Allgemein wurde eine Korrelation zwischen der Breite des LVEB und der Höhe der Fließgrenze festgestellt, während die Systeme mit den höheren Fließgrenzen nicht grundsätzlich auch die höchsten Werte für die dynamische Viskosität aufwiesen. Bei den IBU-freien Systemen nahmen bei Temperaturerhöhung in der Regel auch die Fließgrenze, G' und $|\eta^*|$ (tendenziell) zu, während die IBU-haltigen Zubereitungen eher die umgekehrte Korrelation zeigten. Die Erhöhung des POX:MKT-Gehalts führte durch den steigenden Gelbildneranteil zu höheren Fließgrenzen und festeren Konsistenzen. Der IPA:DMIS-Gehalt (im Verhältnis 1:2) führte bei Erhöhung bis 30 % ebenfalls zu höheren Fließgrenzen und einer Verbreiterung des LVEB, ab einem IPA:DMIS-Gehalt von 40 % wurden die Systeme flüssig. Bezugnehmend auf van Hemelrijck [2012] wurde vermutet, dass IPA die Kontaktaufnahme zwischen den POX-Mizellen erschwert. Die Einarbeitung von IBU in die Beispielformulierung 3030_12 bewirkte ebenfalls Änderungen der rheologischen Eigenschaften. Während die Fließgrenze und Konsistenz mit 5 % IBU im Vergleich zur wirkstofffreien Grundlage zunahmen, fand bei weiterer Erhöhung des IBU-Gehaltes eine dramatische Verringerung selbiger statt, was auf die Ausbildung unterschiedlicher flüssigkristalliner Strukturen zurückgeführt wurde. Die IBU-haltigen Systeme zeigten zudem im vermessenen Temperaturbereich keinen Hinweis auf Thermogelierung, was durch den Einbau von IBU in die Mikrostruktur der Formulierung erklärt werden kann. Für IBU wurde bereits gezeigt, dass es die kritische Mizellbildungstemperatur von Poloxameren verringert, was die Gelierung bei niedrigeren Temperaturen begünstigt [Foster et al. 2009]. Unter den wirkstofffreien Systemen besaß mit 013000_12 dennoch nur eine Formulierung einen TGP im vermessenen Temperaturbereich. Während für IPA ein TGP-erhöhender Effekt bekannt ist [Pandit und McIntyre 1997], wurde nach Überlegungen von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2012] für DMIS und MKT eher von einer TGP-Erniedrigung ausgegangen.

Nach Lagerung über 6 Monate bei 30 °C verringerte sich bei den meisten Systemen

die Fließgrenze. Ausnahme waren doc[®] und 015020_12, wobei die Fließgrenze für letztere Formulierung wegen der breiten „Fließzone“ schwer bestimmbar war. Generell muss bei der Fließgrenzenbestimmung bedacht werden, dass es sich um eine Konventionsmethode handelt und die Festlegung der Geradenabschnitte manuell nach graphischer Auswertung erfolgte, wodurch Schwankungen erklärt werden können. Bei den IBU-haltigen 3030_12-Formulierungen fand in Anwesenheit von IBU nach 6 Monaten Lagerung ebenfalls eine Fließgrenzenerniedrigung statt. Um hier weitere Aussagen treffen zu können, müssten aufgrund der geringen Anzahl an bisher getesteten Formulierungen noch weitere Bereiche des Mischungsdreiecks untersucht werden. Außerdem sollte eine Erweiterung der Lagerstudie auf 12 Monate vorgenommen werden, da auch nach den hier untersuchten 6 Monaten Lagerung noch Veränderungen der Proben festgestellt wurden (vergleiche Abschnitt 4.2.2). Dies war im Rahmen dieses Projektes aus zeitlichen Gründen nicht möglich.

4.7 Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen

In der topischen Schmerztherapie mit NSAR ist neben einer ausreichenden Wirkstoffpermeation und geeigneten rheologischen Eigenschaften die physikalische Unterstützung der Schmerzlinderung durch einen Kühleffekt der Zubereitung auf der Haut wünschenswert. Dieser wird in der Regel durch die Verdunstungskälte flüchtiger Komponenten der Grundlage verursacht. Im Rahmen eines zu dieser Arbeit parallel verlaufenden Projektes [Lusiana 2011] wurden hierzu bereits Untersuchungen durchgeführt: Mittels Thermogravimetrie wurden IPA und Wasser als flüchtige Komponenten von doc[®] ermittelt, wobei IPA ein schnell einsetzender Kühleffekt unmittelbar nach der Applikation und dem Wasser eine langanhaltende Kühlwirkung zugesprochen wurde.

Da lediglich die IBU-haltigen Systeme für eine spätere Anwendung in der topischen Schmerztherapie in Frage kommen, wurde in den Versuchen dieses Kapitels auf die Untersuchung des Kühleffekts der wirkstofffreien Grundlagen verzichtet. Zudem war nicht zu erwarten, dass IBU einen Beitrag zur Kühlung leistet. Für die hier durchgeführten Messungen wurde die von der Lampe ausgehende Wärmestrahlung genutzt. Als Referenzzubereitung wurde wie bisher doc[®] verwendet.

4.7.1 Kühleffekt IBU-haltiger Fertigarzneimittel

Abbildung 4.65 stellt Temperaturmessungen an präparierter Vollhaut nach Auftragung von doc[®] und ibutop[®] Creme sowie ohne Zubereitung jeweils unter

Wärmebestrahlung dar. Im Vergleich zur unbehandelten Haut zeigten beide Formulierungen eine deutliche Temperaturerniedrigung, sodass jeweils ein Kühleffekt vorlag. In der Ausschnittvergrößerung (Abbildung 4.65, rechts) war schon nach wenigen Minuten ein Unterschied im Temperaturverlauf zwischen den mit doc[®] und ibutop[®] behandelten Hautstücken erkennbar. Dieser weitete sich zunächst aus, während nach etwa 30 min wieder ein Temperaturangleich stattfand. Der zeitweise Unterschied zwischen den beiden Formulierungen ist dadurch zu erklären, dass in ibutop[®] Creme neben Wasser keine weiteren flüchtigen Stoffe vorhanden sind, während doc[®] zusätzlich zum leicht flüchtigen IPA einen hohen Wasseranteil enthält.

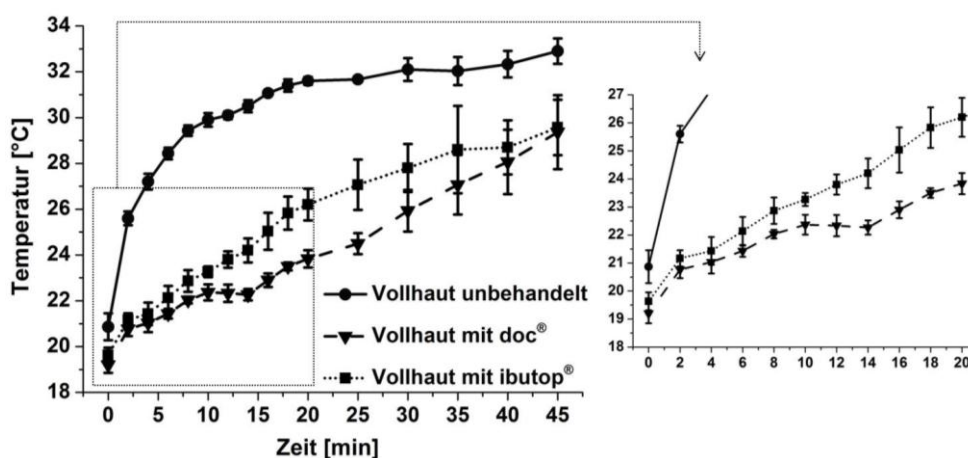


Abbildung 4.65: Temperaturmessungen an Vollhaut: unbehandelt und behandelt mit IBU-haltigen Fertigarzneimitteln (Ausschnittvergrößerung rechts).

4.7.2 Kühleffekt nach Variation des Mischungsverhältnisses IPA:DMIS für 5I3020

Um den Einfluss des IPA:DMIS-Mischungsverhältnisses auf den Kühleffekt zu untersuchen, wurde das System 5I3020 in beiden Mischungsverhältnissen rezeptiert. In Abbildung 4.66 sind die Temperaturverläufe während der Bestrahlung für beide Formulierungen im Vergleich zu doc[®] dargestellt. Der Kühleffekt von doc[®] wurde nicht erreicht und das Mischungsverhältnis hatte keinen Einfluss auf den Temperaturverlauf. Bezüglich der für den Kühleffekt relevanten Hilfsstoffe hatten die Formulierungen der 5I3020-Serie ein Wassergehalt von 50 % (bezogen auf die wirkstofffreie Grundlage) gemeinsam. Die Unterschiede hinsichtlich des IPA-Gehaltes (3020_12: 6,7 %, 3020_21: 13,3 %) waren wahrscheinlich zu gering, um in dem verwendeten Versuchsaufbau messtechnisch erfasst zu werden.

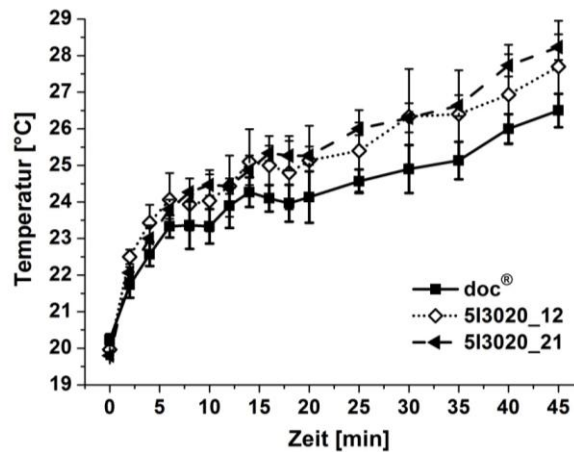


Abbildung 4.66: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020 mit variierendem Mischungsverhältnis IPA:DMIS im Vergleich zu doc®.

4.7.3 Kühleffekt nach Variation des POX:MKT-Gehaltes

Bei der Erhöhung des POX:MKT-Gehaltes von 30 auf 50 % bezogen auf die Formulierungsgrundlage (Mischungsverhältnis IPA:DMIS (1:2)) fand eine schnellere Erwärmung der bestrahlten Hautstücke statt (Abbildung 4.67). Auch nach 45 Minuten war die von den mit 5I5020_12 behandelten Hautproben erreichte Temperatur tendenziell noch am höchsten, sodass von einem geringeren Kühleffekt dieses Systems ausgegangen werden kann. Da die Grundlagen von 5I3020_12 und 5I5020_12 einen identischen IPA:DMIS-Gehalt von 20 % besaßen, war hier offensichtlich die Verringerung des Wassergehalts von 50 auf 30 % die Ursache für den höheren Temperaturanstieg.

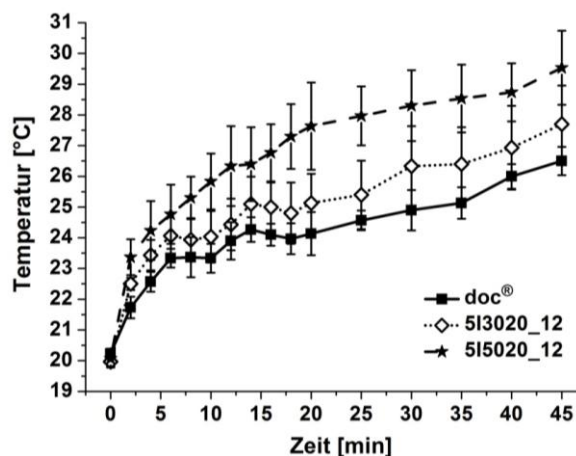


Abbildung 4.67: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020_12 und 5I5020_12 im Vergleich zu doc®.

4.7.4 Kühleffekt nach Variation des IPA:DMIS-Gehaltes

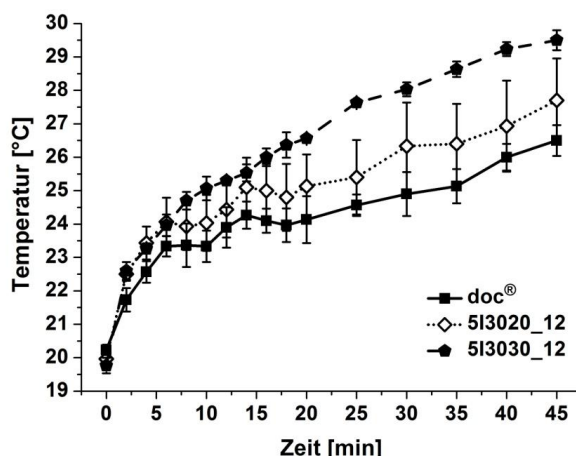


Abbildung 4.68: Temperaturmessungen an Vollhaut: 5I3020_12 und 5I3030_12 im Vergleich zu doc®.

Abbildung 4.68 stellt die Temperaturverläufe für Vollhaut nach Behandlung mit Systemen mit unterschiedlichem IPA:DMIS-Gehalt bei gleichem POX:MKT-Gehalt im Vergleich zu doc® dar. Trotz eines leicht erhöhten IPA-Gehaltes erwärmte sich die mit 5I3030_12 behandelte Haut über die gesamte Versuchsdauer stärker als mit Zubereitung 5I3020_12. Während der Temperaturanstieg für die beiden Systeme in den ersten Minuten noch vergleichbar war, bildete sich nach etwa 6 Minuten ein Unterschied in den Kurvenverläufen aus. Dies lässt sich möglicherweise durch den nur leicht variierenden IPA-Anteil erklären (Tabelle 4.8), welcher innerhalb der ersten Minuten vollständig verdunstete. Danach war nur noch Wasser als flüchtige Komponente enthalten, dessen Anteil in Formulierung 5I3020_12 höher war, weshalb von diesem System langfristig der größere Kühleffekt ausging. Die Erhöhung des IPA:DMIS-Gehalts auf ≥ 40 % hätte die Bildung flüssiger Formulierungen zur Folge gehabt, weshalb in diesem Abschnitt auf die Untersuchung weiterer Systeme verzichtet wurde.

Tabelle 4.8: IPA- und Wassergehalt von 5I3020_12 und 5I3030_12 bezogen auf die wirkstofffreien Grundlagen.

Zubereitung	IPA [%]	H ₂ O [%]	Summe IPA + H ₂ O [%]
5I3020_12	6,7	50,0	56,7
5I3030_12	10,0	40,0	50,0

4.7.5 Kühleffekt ausgewählter flüssiger Zubereitungen

In diesem Abschnitt wurden einige Formulierungen untersucht, die in Kapitel 4.3 besonders gute Ergebnisse hinsichtlich der in vitro Hautpermeation erzielt hatten. Hierbei handelte es sich um flüssige Systeme, die deshalb in der topischen Schmerztherapie als Sprühformulierungen eingesetzt werden könnten. Die anhand

der Permeationsergebnisse zu erwartende schnelle Schmerzlinderung könnte durch einen hohen Kühleffekt optimal unterstützt werden. Abbildung 4.69 zeigt die Ergebnisse für die Zubereitungen 10I1040_21, 10I1050_21 und 10I1060_12 im Vergleich zu doc[®]. Eine Untersuchung des Systems 10I1060_21 wurde aus den unter Abschnitt 4.6.1 genannten Gründen nicht durchgeführt. Bereits nach etwa 5 Minuten Bestrahlung waren Unterschiede erkennbar, wobei die mit Formulierung 10I1060_12 behandelten Hautstücke den größten Temperaturanstieg zeigten. Nach 45 min war die Temperaturdifferenz zu den übrigen flüssigen Systemen immer noch deutlich und betrug etwa 2 °C, was sich dadurch erklären lässt, dass es sich hier um das System mit dem geringsten Anteil flüchtiger Komponenten handelte (Tabelle 4.9). Der Temperaturverlauf war daher eher vergleichbar mit demjenigen von 5I3030_12 (Abschnitt 4.7.4). Durch den hohen IPA-Gehalt von Formulierung 10I1050_21 wurde in den ersten 6 Minuten der Messung der Kühleffekt von doc[®] von diesem System sogar (teilweise) übertroffen (Abbildung 4.69, rechts). Danach fand ein Temperaturangleich statt und der Temperaturanstieg der mit dem Fertigarzneimittel behandelten Haut war über den restlichen Messzeitraum am geringsten. Der Temperaturverlauf von 10I1040_21 und 10I1050_21 war insgesamt vergleichbar, was durch den ähnlich hohen Gesamtgehalt flüchtiger Komponenten bedingt sein könnte (Tabelle 4.9). In den ersten Minuten der Messung (Abbildung 4.69, rechts) war die Erwärmung von den mit 10I1050_21 behandelten Hautstücken etwas geringer, was wahrscheinlich durch den höheren IPA-Gehalt als bei 10I1040_21 verursacht wurde. Da das System im Gegenzug einen niedrigeren Wassergehalt aufwies, fand nach etwa 12 min ein Temperaturangleich statt, der bis zum Ende der Messung andauerte.

Tabelle 4.9: IPA- und Wassergehalt der flüssigen Zubereitungen bezogen auf die wirkstofffreien Grundlagen.

Zubereitung	IPA [%]	H ₂ O [%]	Summe IPA + H ₂ O [%]
10I1040_21	26,7	50,0	76,7
10I1050_21	33,3	40,0	73,3
10I1060_12	20,0	30,0	50,0

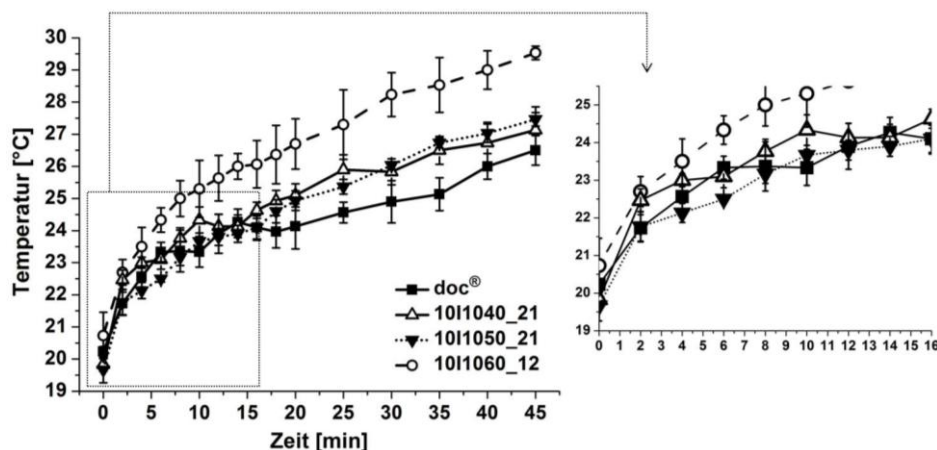


Abbildung 4.69: Temperaturmessungen an Vollhaut: ausgewählte flüssige Zubereitungen im Vergleich zu doc® mit Ausschnittvergrößerung rechts.

4.7.6 Zusammenfassende Diskussion der Messungen zum Kühleffekt IBU-haltiger Zubereitungen

Die Messungen zum Temperaturverlauf bei Bestrahlung mit einer Wärmequelle ergaben, dass die quantitative Zusammensetzung der Systeme einen Einfluss auf den zu erwartenden Kühleffekt haben kann. Keines der getesteten Systeme übertraf den Kühleffekt von doc®. Über den gesamten Messzeitraum von 45 min war aufgrund der schnelleren Verflüchtigung von IPA vor allem der Wassergehalt von Bedeutung. Die Kühlwirkung von IPA machte sich eher zu Beginn der Messung bemerkbar, bei geringen Gehaltsvariationen wurden aber keine Unterschiede im Temperaturverlauf festgestellt. Eine weitere Erhöhung des IPA-Gehaltes könnte die Kühlung unmittelbar nach der Auftragung der Formulierung zwar möglicherweise verstärken, ist allerdings hinsichtlich der Hautverträglichkeit kritisch zu sehen. Die ermittelten Temperaturen können insgesamt nur im Vergleich der Zubereitungen untereinander betrachtet werden und spiegeln nicht die in vivo zu erwartenden Hauttemperaturen wider. Während die in diesem Kapitel vorgestellten Experimente in einem Klimaraum bei einer Umgebungstemperatur von 20 °C durchgeführt wurden, beträgt die mittlere Hauttemperatur 33 – 34 °C [Thews et al. 1999b]. Die Temperatur des Hautstücks ohne Zubereitung (Abschnitt 4.7.1) unterschied sich also vor Beginn der Messung deutlich von den in vivo Bedingungen. Es müssten daher in vivo Experimente durchgeführt werden, um Aussagen hinsichtlich der Kühlwirkung der Formulierungen auf lebender, durchbluteter Haut zu erhalten.

5 Abschlussdiskussion

5.1 Makro- und mikroskopische Charakterisierung sowie Stabilitätsuntersuchungen an wirkstofffreien und IBU-haltigen Zubereitungen

Untersucht und verglichen wurden zwei pseudoternäre Mischungsdreiecke mit den Komponenten POX:MKT (4:1), IPA:DMIS und Wasser. Durch den Austausch des Verhältnisses IPA:DMIS von 1:2 zu 2:1 kam es bei den wirkstofffreien Systemen zu einer Verkleinerung des halbfesten Bereichs und folglich einer größeren Zahl an flüssigen Formulierungen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass IPA Wasserstoffbrücken mit den PEO-Ketten von POX ausbilden konnte, sodass deren Quellung vermindert und der Abstand der Mizellen vergrößert wurde. Durch die hierdurch behinderte Kontaktaufnahme der Mizellen wurde letztlich die Ausbildung eines Gelgerüsts erschwert [Wei et al. 2002; van Hemelrijck 2012]. DMIS hingegen könnte durch Hydrophobisierung des Mizellkerns die Aggregationstendenz erhöht haben [Caragheorgheopol et al. 1997; van Hemelrijck und Müller-Goymann 2012], wobei große Mengen IPA:DMIS die Gelierung dann insgesamt eher zu stören schienen. Dass eine Mischung aus IPA:DMIS im Vergleich zu Wasser insgesamt eher schlechte Lösungseigenschaften für POX hatte, wurde bereits von van Hemelrijck [2012] anhand von Kristallinitätsberechnungen mittels Röntgenweitwinkelbeugung festgestellt. Folglich führte die Erhöhung des IPA:DMIS-Anteils auch hier in beiden Mischungsvarianten ab einer bestimmten Konzentration zur Ausbildung flüssiger Systeme, da durch den abnehmenden Wassergehalt die POX-Quellung vermindert war, wodurch kein stabiles Gelgerüst mehr ausgebildet wurde. Unter diesen flüssigen Systemen war mit Ausnahme der reinen Lösemittelmischungen ohne POX:MKT sowie einer Zubereitung (1070_21) keine weitere Formulierung vorhanden, die nach Lagerung über 12 Monate bei 30 °C noch stabil war. Auch wenn festgestellt wurde, dass der Austausch von MIG gegen MKT keinen Einfluss auf das Erscheinungsbild von Zubereitungen hatte [Lusiana und Müller-Goymann 2011], bestand hiermit ein auffälliger Unterschied zu den Systemen von van Hemelrijck [2012]. Während bei ihm ähnlich zu den hier vorgestellten Untersuchungen einige flüssige Systeme schon innerhalb weniger Stunden inhomogen wurden, fand er 5-Komponenten-Systeme im Bereich von etwa 10 - 50 % POX:MIG,

35 - 80 % IPA:DMIS und 10 - 30 % Wasser, die auch nach 12 Monaten Lagerung stabil blieben. Ob bei ihm der Bereich der Stabilität tatsächlich größer war und inwiefern die unterschiedlichen IPA:DMIS-Mischungsverhältnisse und Lagerbedingungen eine Rolle spielten, müsste in direkt vergleichenden Untersuchungen überprüft werden. Während hier die Lagerung bei 30 °C in dicht verschlossen Glasgefäßen erfolgte, wurde sie bei van Hemelrijck [2012] in einem 20 °C-Klimaraum direkt in der Unguator[®]-Kruke durchgeführt. In Betracht gezogen werden muss daher auch, dass beispielsweise ein sehr feines Bodensediment oder eine sehr dünne Ölschicht auf der Zubereitung in der weißen Kruke leichter übersehen werden kann als in einem transparenten Glasgefäß. Eine Sedimentbildung wurde bei geringem Wassergehalt von bis zu 10 % beobachtet. Für eine ausreichende Quellung und Löslichkeit von POX war folglich ein bestimmter Mindestgehalt an Wasser nötig. Allerdings zeigten die flüssigen Systeme bei höheren Wassergehalten dann allesamt Aufrahmung und/oder Koaleszenz, da die ölige MKT-Phase durch den sinkenden Anteil organischer Lösemittel sowie ungenügenden POX-Anteil nicht mehr ausreichend solubilisiert wurde. Bei den halbfesten Systemen äußerte sich ein geringer Wassergehalt in unzureichend gequollenen POX-Agglomeraten oder der Ausbildung pastöser Systeme. Die restlichen halbfesten Formulierungen waren meist weiß oder trüb durchscheinend, bedingt durch die im Gelgerüst in Form von Tröpfchen dispergierte Ölphase, ähnlich wie von Müller-Goymann und Frank [1986] für die Einarbeitung des vollständig lipophilen Paraffins in binäre Mischungen aus Sojasterol-Polyethylenglykol-Ether und Wasser beobachtet. Bei gleichbleibendem IPA:DMIS-Gehalt nahm im cremig-geligen halbfesten Bereich mit zunehmendem POX-Gehalt und folglich abnehmendem Wassergehalt die Stärke der Trübung der Formulierungen ab, da MKT dann in höherem Ausmaß solubilisiert wurden. In den Untersuchungen von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] zeigten die cremigen, pastösen und festen Systeme mit einigen Ausnahmen insgesamt eine gute Stabilität über 12 Monate, während es bei den geligen Zubereitungen häufiger zu einer Verflüssigung kam. Bei den hier besprochenen wirkstofffreien Zubereitungen wurde diese Verflüssigung makroskopisch nicht beobachtet, sondern trat erst bei den IBU-haltigen Zubereitungen auf. In den rheologischen Experimenten (Abschnitt 4.6.2) wurde jedoch auch für die meisten der untersuchten wirkstofffreien Zubereitungen nach Lagerung über 6 Monate zumindest eine Verringerung der Fließgrenze festgestellt. Bei einigen Systemen des cremig-geligen Bereichs wurde eine Abnahme

der Trübung über die Zeit beobachtet, was mit einer Umverteilung der Ölphase während der Lagerung zusammenhängen könnte. Dies galt auch für die dem Thermogel ähnliche Formulierung 2525_12, welche unmittelbar nach der Herstellung noch cremig erschien, nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C aber wegen ihrer durchscheinenden Trübung den geligen Systemen zugeordnet wurde. 2525_21 war durch den Überschuss IPA unmittelbar nach der Herstellung flüssig homogen, zeigte dann aber nach 12 Monaten eine Phasentrennung. Da es sich bei dem eigentlichen Thermogel nach Grüning und Müller-Goymann [2006] laut Einordnung von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] um eine cremige Formulierung handelte, verdeutlicht dieses Beispiel, dass die IPA:DMIS-Variation im Einzelfall deutliche Auswirkungen auf das Erscheinungsbild einer Zubereitung hatte, auch wenn insgesamt die beiden Mischungsdreiecke nach IPA:DMIS-Variation hinsichtlich der makro- und mikroskopischen Eigenschaften ähnlich zu demjenigen des Ausgangssystems nach Grüning und Müller-Goymann [2008] sowie van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] waren.

Die Einarbeitung von IBU hatte einen teilweise dramatischen Einfluss auf das makro- und mikroskopische Erscheinungsbild der Zubereitungen, wobei der Wirkstoff sich aufgrund seiner amphiphilen Struktur auch direkt am Aufbau der Mikrostruktur beteiligte und zunächst zu einer Vergrößerung des halbfesten Bereichs in beiden Mischungsvariationen führte. Anders verhielt es sich beispielsweise für das Antimykotikum Terbinafinhydrochlorid, welches bei einem Gehalt von 2 % den Anteil flüssiger Zubereitungen erhöhte [Lusiana und Müller-Goymann 2011]. Als Ursache wurde dort eine Störung der Gelierung durch Interaktion des hydrophoben Arzneistoffs mit dem PPO-Kern der Mizellen diskutiert [Lusiana 2012].

Mit IBU wurden unter dem Polarisationsmikroskop für einige Systeme in Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes unterschiedliche anisotrope flüssigkristalline Strukturen detektiert, während die Anisotropie der wirkstofffreien Systeme trotz ebenfalls unterschiedlichen Erscheinungsbildes immer auf kristallines POX zurückgeführt wurde. Letzteres wurde von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2011] anhand von Röntgenweitwinkelbeugungsmessungen gezeigt. Wie auch bei den wirkstofffreien Zubereitungen wurde der Ringing-Effekt für die IBU-haltigen Systeme als untergeordnetes Kriterium zur Strukturidentifizierung eingesetzt, da dessen Wahrnehmung durch das geringe Probenvolumen subjektiv war und Schwankungen der Raumtemperatur zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

zu unzuverlässigen Ergebnissen führten. Zukünftig wären hier Messungen mittels Röntgenkleinwinkelbeugung sinnvoll, da für lyotrope Flüssigkristalle wegen ihrer unterschiedlichen Periodizität (Abschnitt 2.3.2.2) charakteristische Interferenzfolgen resultieren [Luzzati et al. 1960; Fontell et al. 1968], welche deren Identifizierung ermöglichen können. Für die wirkstofffreien Systeme zeigte van Hemelrijck [2012] zwei flüssigkristalline Strukturen: Bei der ersten Variante (< 10 % IPA:DMIS, 24 - 40 % POX:MIG) handelte es um eine kubisch flächenzentrierte Anordnung – die einzelnen Assoziate befanden sich also auf den Ecken eines Würfels sowie in der Mitte der Würfelflächen. Als zweite Struktur (POX:MIG und IPA:DMIS je 20 – 30 %) wurde die kubisch primitive Variante gefunden, bei der die POX-Mizellen sich nur an den Ecken des Würfels befinden. Teilweise war ihm aber auch keine Zuordnung möglich.

Während der Lagerung der IBU-haltigen Systeme traten über die verschiedenen Beobachtungszeiträume zahlreiche Veränderungen auf. Häufig fand eine Umwandlung von geligen Zubereitungen in (hoch)viskose Flüssigkeiten statt, lediglich Systeme mit geringem IPA:DMIS-Gehalt und/oder vergleichsweise hohem Wassergehalt blieben auch nach Lagerung über 12 Monate halbfest. Bei den (dick)flüssigen Zubereitungen könnte es sich um lamellare Flüssigkristalle gehandelt haben, die aufgrund ihrer niedrigen Fließgrenze [Wanka et al. 1994] bei Neigung des Lagergefäßes fließfähig waren, indem die Lamellarschichten als Gleitebenen dienten [Tiddy 1980]. Diese Vermutung wurde durch das Auftreten von Anisotropie bei vielen dieser Systeme unterstützt. Als Ursache der Verflüssigung der wirkstofffreien Systeme postulierte van Hemelrijck [2012] eine Synärese, also die Alterung mit Schrumpfung des Gelgerüsts unter Austritt flüssiger Bestandteile [Bauer et al. 2012b]. Allerdings zeigte keines der IBU-haltigen Zubereitungen die Abscheidung von Flüssigkeit, sodass hier eher ein Strukturumbau während der Lagerung für die Veränderungen verantwortlich zu sein schien. Bei den entsprechenden wirkstofffreien Zubereitungen wurde weder eine Verflüssigung noch austretende Flüssigkeit beobachtet. Insgesamt fanden für die IBU-haltigen Systeme während der Lagerung Veränderungen auch noch zu späteren Zeitpunkten statt, während die wirkstofffreien Zubereitungen nach 6 Monaten Lagerung keine merklichen Umwandlungen mehr zeigten.

Dass die Mikrostruktur IBU-haltiger Systeme stark von der quantitativen Zusammensetzung abhängt und zeitabhängigen Transformationen unterliegen kann, stellten

schon Stoye et al. [1998] fest. Sie untersuchten ternäre Rezepturen aus IBU-Lysinat, Wasser und Lecithin und erhielten hierbei je nach Komposition mizellare Lösungen, isotrope Gele, Liposomendispersionen sowie hexagonale oder lamellare Flüssigkristalle. Nach Lagerung über 6 Wochen beobachteten sie durch zeitlich zunehmende Interaktion der Komponenten die Umwandlung eines liposomalen Systems in eine mischmizellare Lösung. Da IBU-Lysinat durch die geladene Carboxylatgruppe eine hohe Polarität besitzt, woraus eine konische Molekülgeometrie resultierte, wurde den Assoziaten mit der Zeit durch Einwanderung von mehr IBU-Lysinat-Molekülen in die Phospholipidschichten eine Krümmung aufgezwungen und so die Transformation bewirkt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden keine pH-Messungen durchgeführt, weshalb keine detaillierten Aussagen über das Verhältnis von dissoziiertem zu undissoziiertem IBU in den einzelnen Zubereitungen getroffen werden können. Grundsätzlich wäre anzunehmen, dass der pH-Wert der Grundlagen aufgrund der Verwendung von bidestilliertem Wasser eher im Neutralen bis schwach Sauren lag (orientierende pH-Messungen an wirkstofffreiem Thermogel zeigten einen pH-Wert von etwa 4,5 (Täuber [2016], persönliche Kommunikation)). In diesem pH-Bereich wäre ausgehend von einem pK_a -Wert für IBU von 4,45 [Avdeef et al. 1998] ein (mehr oder weniger großer) Überschuss an Carboxylat-Anionen zu erwarten, wobei jedoch letztlich die in den wirkstoffhaltigen Formulierungen vorherrschenden pH-Verhältnisse maßgeblich wären. Da bei den Zubereitungen dieser Arbeit bei hohen IBU-Gehalten bei der Bestimmung der IBU-Sättigungslöslichkeit (Abschnitt 4.2.1.1) die Ausbildung klarer isotroper Flüssigkeiten mit vollständig gelöstem Wirkstoff beobachtet wurde, wäre ähnlich wie oben beschrieben die Entstehung mischmizellarer Lösungen ebenfalls denkbar, was die ausbleibende Gelierung dieser Systeme trotz ihres hohen Feststoffanteils erklären würde. Jedoch könnte die Lipophilie des undissoziierten Wirkstoffanteils zusammen mit dem eher geringen Wasser- und relativ hohen MKT-Gehalt der betroffenen Zubereitungen hierbei auch die Bildung von invers-mizellaren Systemen begünstigt haben. Bei geringeren Wirkstoffgehalten hatte der Zusatz von IBU zu den Grundlagen oft den für die Erhöhung der Amphiphilkonzentration bekannten Effekt (Abschnitt 2.3.2.2). Während 5 % IBU-haltige Systeme teilweise noch einen Ringing-Effekt zeigten, der auf eine kubisch-flüssigkristalline Struktur hindeutete, bildeten sich je nach Zusammensetzung der Grundlage bei höherem IBU-Gehalt auch anisotrope

flüssigkristalline Assoziate aus. Da es sich hierbei lediglich um Beobachtungen im Rahmen anderer Untersuchungen handelte und neben der makro- und mikroskopischen Analyse keine weiteren Charakterisierungsmethoden eingesetzt wurden, waren eine pauschale Aussage mit Gültigkeit für alle Zubereitungen sowie differenzierte Aussagen zur Struktur der entstandenen Systeme nicht möglich. Für weitere Erkenntnisse diesbezüglich wäre die systematische Untersuchung repräsentativer Formulierungen mit unterschiedlichen IBU-Gehalten notwendig.

Besonders auffällig bei den Stabilitätsuntersuchungen war eine Gelbfärbung des Großteils der IBU-haltigen Systeme, die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter aufgeklärt wurde. Es wurde lediglich vermutet, dass eine Assoziatbildung unter Beteiligung von IBU und POX die Hauptursache der Färbung sein könnte. Da die gelbe Farbe in keinem Zusammenhang zu einer signifikanten Gehaltsminderung stand, wäre sie hinsichtlich der Wirksamkeit der Formulierung zunächst als eher unbedenklich zu werten. Dennoch könnte die Gelbfärbung einer Zubereitung innerhalb des Anwendungszeitraums zum Therapieabbruch durch den Patienten führen, da dieser die Färbung als qualitätsmindernd ansehen könnte. Außerdem wurde diskutiert, dass DMIS bzw. in DMIS enthaltene Verunreinigungen, beispielsweise Syntheserückstände, ebenfalls Reaktionen mit IBU eingegangen sein könnten, wobei keine Aussagen über mögliche Reaktionsprodukte getroffen werden konnten. Daher sollte dieses Phänomen im Rahmen künftiger Untersuchungen berücksichtigt werden und beispielsweise eine Quantifizierung der Gelbfärbung und die Identifikation der Reaktionsprodukte stattfinden. Alternativ könnte der Austausch von DMIS gegen andere Hilfsstoffe, wie im Fall der Permeationsuntersuchungen bereits durchgeführt (Abschnitt 4.3.6), weiter verfolgt werden. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass weiterhin eine Esterbildung aus IBU und IPA in Frage kommt. Hier könnten Untersuchungen unter Zusatz definierter Mengen des Esters Einblicke hinsichtlich seines Einflusses auf die Eigenschaften der Zubereitung geben.

5.2 Untersuchungen mit isoliertem humanem Stratum corneum

Heutzutage ist allgemein bekannt, dass die Zusammensetzung des Vehikels einen signifikanten Einfluss auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Hautpermeation von Wirkstoffen haben kann. Auch für IBU wurde dies in Untersuchungen an Hautpenden von unterschiedlicher Herkunft und Beschaffenheit bestätigt [Treffel und Gabard 1993; Hadgraft et al. 2003; Herkenne et al. 2007; Stahl et al. 2011]. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen beschränkten sich auf die

Variation der quantitativen Zusammensetzung gegebener Hilfsstoffe in im Vorfeld festgelegten Mischungsverhältnissen. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit bestehenden Untersuchungen und konnten bestätigen, dass Änderungen der Hilfsstoffkonzentrationen einen großen Einfluss auf die Permeationseigenschaften eines Wirkstoffs haben können. So zeigten Kriwet und Müller-Goymann [1995] einen deutlichen Einfluss auf die Mikrostruktur und folglich auch auf die Freisetzung und in vitro Hautpermeation von Diclofenac-Diethylamin in ternärer Mischung mit Phospholipiden und Wasser, wenn unterschiedliche Mischungsverhältnisse gewählt wurden. Vergleichbare Beobachtungen machten Stoye et al. [1998] für ternäre Systeme aus IBU-Lysinat, Lecithin und Wasser.

In den in der vorliegenden Arbeit behandelten 5-Komponenten-Mischungen mit IBU als Arzneistoff nahmen die einzelnen Bestandteile auf unterschiedliche - mehr oder weniger stark ausgeprägte - Weise Einfluss auf die in vitro Hautpermeation, wodurch der bereits erwähnte von Grüning [2007] beschriebene synergistische Effekt, verursacht durch eine höhere Durchlässigkeit des SC und die Löslichkeitsverbesserung des Wirkstoffs im SC, zustande kam. Der diesbezügliche Einfluss von Wasser wurde bereits in Abschnitt 2.1.7 erläutert. Für POX als nichtionisches Tensid kann prinzipiell ein permeationsverbessernder Effekt angenommen werden, indem Lipide des SC solubilisiert werden. Der zu erwartende *Enhancement*-Faktor ist im Allgemeinen jedoch nur gering und soll für nichtionische Tenside selten bei einem Wert von mehr als 2 liegen [Zatz 1993]. Der Einsatz von Cosolventien wie Propylenglykol oder Isopropanol soll hierbei förderlich sein, da diese die Mizellbildung nichtionischer Tenside einschränken können, sodass eine Interaktion mit SC-Bestandteilen möglich ist [Wiechers 1989]. Untersuchungen an Haut tierischen Ursprungs zeigten für POX 407 keinen signifikanten permeationsfördernden Effekt auf ein synthetisches Capsaicin-Analogon [Lee et al. 1997] – im Gegenteil wurden für die Freisetzung und Permeation verschiedener Substanzen sogar eher nachteilige Effekte bei Erhöhung des POX-Gehaltes festgestellt [Gilbert et al. 1986; Wu und Miller 1990; Cappel und Kreuter 1991; Shin et al. 1999]. Erklärt wurde dies von den Autoren durch vermehrten Wirkstoffeinschluss in die Mizellen mit Abnahme der thermodynamischen Aktivität und die durch zunehmende POX-Mizellgröße erschwerte Diffusion entlang der wässrigen Kanäle des Gelgerüsts. Die Gelmatrix besteht bei POX-Gelen in der Regel aus dicht gepackten POX-Mizellen (siehe auch Abschnitte 2.3.2.2 und 2.3.2.3) mit

wasserführenden Kanalstrukturen in den extramizellaren Zwischenräumen [Gilbert et al. 1986; Wu und Miller 1990; Shin et al. 1999]. Ist ein Arzneistoff im Gel enthalten, wird dieser über die Diffusion entlang der wässrigen Bereiche freigesetzt. Da bei steigendem POX-Gehalt die Größe und Anzahl der Mizellen zunimmt und diejenige der Kanalstrukturen geringer wird, wird auch die Freisetzungsrates des Arzneistoffs vermindert [Gilbert et al. 1986; Wu und Miller 1990; Shin et al. 1999]. Findet aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften zusätzlich noch eine Verteilung des Arzneistoffs zugunsten der POX-Mizellen statt, hat dies ebenfalls negative Auswirkungen auf dessen Freisetzung [Gilbert et al. 1986; Cappel und Kreuter 1991]. Auch im Fall von IBU überwiegen die nachteiligen Effekte einer POX-Gehaltssteigerung auf die Permeation. Dennoch stellt POX wie oben erwähnt eine wichtige strukturgebende Komponente der Formulierung dar, wobei IBU direkt in die Mikrostruktur eingebunden werden kann, und trägt gleichzeitig zu einer verbesserten IBU-Löslichkeit bei, was wiederum positive Auswirkung auf den Flux hat. Auch die beiden Komponenten IPA und DMIS zeigten einen positiven, aber limitierten Effekt auf die Permeation von IBU. Während zunächst mit steigender Konzentration eine Fluxsteigerung erzielt wurde, welche im Falle von IPA auf der Fluidisierung der Lipidstruktur des SC [Brinkmann und Müller-Goymann 2003] und bei DMIS auf der IBU-Löslichkeitssteigerung im SC sowie einem Carriereffekt [Squillante et al. 1998] beruhten, war bei Einsatz hoher Konzentrationen keine Steigerung mehr möglich - vielmehr wurden durch Beschädigung des SC und eine vermutete höhere Affinität des Wirkstoffs zu Formulierung und SC nachteilige Effekte erzielt. Die lipophile Hilfsstoffkomponente MKT kann ebenfalls zu einer Permeationsverbesserung führen, indem sie in die unpolaren Regionen des SC eingelagert wird und dort zu einer Strukturaufweitung führt, was die Diffusion von Arzneistoffen erleichtert und deren Konzentration im SC erhöht [Loth 1991]. Aufgrund der in den vorliegenden Untersuchungen meist nur geringen eingesetzten Konzentration wurden MKT bei der Diskussion der Ergebnisse vernachlässigt, auch wenn Änderungen der Konzentration hier ähnlich wie bei DMIS ebenfalls einen Effekt haben könnten. Einen wichtigen Einfluss auf die Permeation hatte letztlich auch der Wirkstoff selber. Ein größerer Flux wurde durch Wahl eines höheren Arzneistoffgehaltes und folglich eine höhere thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs erzielt. Zudem wurde wegen der amphiphilen Eigenschaften ein eigener penetrationsfördernder Effekt von IBU vermutet [Al-Saidan 2004]. Meist hatte sich aus den Systemen mit den höchsten

Fluxen auch der meiste Wirkstoff im SC angereichert - durch hohe Schwankungen der Werte für die extrahierten Wirkstoffmengen wurde diese Korrelation in einigen Fällen nicht bestätigt.

Insgesamt zeigten die *in vitro* Permeationsuntersuchungen an quantitativ unterschiedlich zusammengesetzten Systemen für die getesteten IBU-haltigen Formulierungen die besten Permeationsergebnisse bei einem POX:MKT (4:1)-Gehalt von 10 %, einem IPA:DMIS (1:2 oder 2:1)-Gehalt von 50 – 60 % und folglich einem Wassergehalt von etwa 30 – 40 %. In Vorgängerarbeiten wurde bereits gezeigt, dass je nach Arzneistoff ein unterschiedliches Optimum für die *in vitro* Permeation vorlag, wobei berücksichtigt werden muss, dass das Verhältnis IPA:DMIS 1:1 betrug und teilweise MIG statt MKT eingesetzt wurde. Für den hydrophilen Arzneistoff 5-ALA stellte van Hemelrijck [2012] einen optimalen Bereich von 25 – 35 % POX:MIG, 10 - 35 % IPA:DMIS und 30 – 60 % Wasser (Optimum bei Zubereitung 2720) fest und optimierte somit die von Grüning [2007] entwickelte Thermogelrezeptur weiter. Für Lidocain ermittelte er einen ähnlichen Bereich von je 20 – 30 % POX:MIG und IPA:DMIS und 40 – 60 % Wasser, jedoch mit Optimum bei Formulierung 2027. Er untersuchte allerdings nur halbfeste Systeme mit einem POX:MIG-Gehalt ≤ 40 %. In dem von ihm genannten entsprechenden Optimumsbereich (3020-Systeme aus Permeationsserie A, Abschnitt 4.3.1.2) waren die IBU-haltigen Systeme der Vergleichszubereitung doc[®] deutlich in ihrer *in vitro* Permeation unterlegen und eine Fluxsteigerung war durch die geringe IBU-Löslichkeit nicht möglich. Da das Vorliegen unterschiedlicher Rezepturoptima für verschiedene Arzneistoffe bereits von van Hemelrijck [2012] beschrieben wurde, war dies auch für IBU zu erwarten und lässt sich durch die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoffe erklären. Da es sich bei 5-ALA um einen hydrophilen Arzneistoff handelt und dieser somit vor allem in den hydrophilen Hüllen der POX-Mizellen vermutet wurde [van Hemelrijck 2012] sowie in den wässrigen Kanälen des Gelgerüsts, steht dieser Wirkstoff direkt für die Permeation zur Verfügung [Gilbert et al. 1986; Shin et al. 1999]. Lidocain als lipophiler Wirkstoff ist hingegen vornehmlich im lipophilen Mizellkern eingeschlossen, wodurch die Diffusion behindert ist [van Hemelrijck 2012]. IBU war als amphiphiler Arzneistoff in der Lage, durch direkte Interaktion mit den POX-Molekülen in die Gerüststruktur der Formulierung eingebaut zu werden. Je höher hier der POX-Gehalt war, desto ausgeprägter waren die möglichen Wechselwirkungen und folglich war die Freisetzung aus der Formulierung erschwert.

Laut den DSC-Untersuchungen mit SC nach Behandlung mit IBU-haltigen Zubereitungen wurde der größte Effekt auf die SC-Lipide wahrscheinlich vor allem durch IBU, IPA und Wasser verursacht. Frühere Untersuchungen zeigten zudem einen signifikanten Einfluss der ätherischen Öle Neroli- und Bitterorangenblütenöl in doc® [Lusiana 2011]. Die vornehmlich als Geruchskorrigenzien eingesetzten Substanzen wurden im Rahmen dieser Arbeit bei den DSC-Untersuchungen nicht weiter berücksichtigt, da keine Unterschiede hinsichtlich der in vitro Hautpermeation sichtbar waren (Abschnitt 4.3.1.1). Für IBU wurde analog zu den Untersuchungen von Stoye [1997] ein interkalierender Einbau in die Lipiddoppelschichten des SC vermutet [Winkler 2005]. Außerdem diskutierten beide Autoren eine Wechselwirkung mit Proteinen des SC. Beides könnte die bereits angesprochene eigene Permeationsförderung von IBU erklären. IPA wirkt in Anwesenheit von Wasser ebenfalls fluidisierend auf die Lipidstruktur des SC [Brinkmann und Müller-Goymann 2003], erzielte aber in den Untersuchungen von van Hemelrijck [2012] auch alleine eine signifikante Beeinflussung beider Phasenübergangstemperaturen. Grüning [2007] zeigte – allerdings in Einfachmessung – ebenfalls einen deutlichen Effekt von IPA, wobei durch Extraktion von Lipiden der Phasenübergang T2 vollständig verschwand. Untersuchungen zum Einfluss von Wasser auf die Phasenübergangstemperaturen von SC zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. Winkler und Müller-Goymann [2005] fanden für in Wasser inkubiertes SC nur geringe Verschiebungen für T2 und T3 (-2,4 bzw. -2,0 °C) im Vergleich zu im Exsiccator hydratisiertem SC, die laut Leopold und Lippold [1995] demnach nicht signifikant wären, da die Verschiebung weniger als 3 °C betrug. Wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit von SC handelte es sich um eine Einfachmessung. In Untersuchungen von van Hemelrijck [2012] mit größerem Stichprobenumfang (n = 3) wurde ein signifikanter Einfluss von Wasser nur auf T3 gefunden. Der Einfluss des Wassers müsste also weiter untersucht werden. Es ist bekannt, dass die Erhöhung des Wassergehaltes im SC nur bis zu einem Gehalt von 60 % einen Effekt auf die Phasenübergangstemperaturen hat, wobei für T2 und T3 jeweils eine Spanne von weniger als 10 K durchlaufen wird [van Duzee 1975; Golden et al. 1986]. Daher wäre es möglicherweise hilfreich, den absoluten Wassergehalt des SC nach Inkubation in den Zubereitungen zu bestimmen. Für die hier vorliegenden Untersuchungen wurde dies nicht durchgeführt, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, in welchem Ausmaß das SC jeweils hydratisiert war und ob ein Einfluss des

Wassergehalts in unterschiedlicher Höhe zu erwarten wäre. Die Dehydratation des SC durch IPA in den unterschiedlichen eingesetzten Gehalten könnte hier ebenfalls eine Rolle spielen. Für weitere Aussagen diesbezüglich war die Anzahl untersuchter Zubereitungen noch zu gering. MKT zeigten bei Winkler [2005] in einer Einfachmessung keinen zusätzlichen Einfluss auf die Mikrostruktur des SC, während MIG bei van Hemelrijck [2012] eine signifikante Verschiebung von T3 bewirkte. Für DMIS wies die letztgenannte Arbeit keinen signifikanten Effekt nach. Grüning [2007] hingegen fand (jeweils in Einfachmessung) für MIG keinen signifikanten Einfluss auf T2 und T3 und für DMIS eine Verschiebung von T3 um mehr als -3 °C. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse und teilweise nur als Einzelexperiment durchgeführten Untersuchungen wäre es sinnvoll, den Einfluss der Einzelkomponenten der Formulierungen auf das SC erneut zu untersuchen.

Während Winkler [2005] nach Einfachmessungen an Variationen des mit doc[®] identischen Präparates Dolgit[®] Mikrogel feststellte, dass im Vergleich zu in reinem Wasser inkubiertem SC nur in Anwesenheit von IBU ein Einfluss auf die Lipidstruktur stattfand und daher postulierte, dass die Hilfsstoffe keine Veränderung der Mikrostruktur bewirkten, zeigte Grüning [2007] für das aus den gleichen Komponenten (MIG statt MKT) bestehende wirkstofffreie Thermogel einen über den von reinem Wasser [Winkler und Müller-Goymann 2005] hinausgehenden Effekt in Form von Verschiebungen über -4,6 °C (T2) und -4,3 °C (T3), sodass sie die spezifische Struktur der Formulierung für das Ausmaß der Interaktion mit dem SC verantwortlich machte. Sie nannte den bereits mehrfach beschriebenen synergistischen Effekt aller Komponenten auf die Phasenübergangsverschiebung als Ursache, was von van Hemelrijck [2012] bestätigt wurde. Letzterer fand nach Untersuchung zahlreicher Grundlagenvariationen für alle getesteten Systeme mit 5 Komponenten einen signifikanten Einfluss, der ebenfalls größer als der von Winkler und Müller-Goymann [2005] für reines Wasser beobachtete war. Zuletzt zeigte Lusiana [2011] für doc[®], dass auch die ansonsten identisch zusammengesetzte wirkstofffreie Grundlage starke Verschiebungen von T2 und T3 bewirkt und somit nicht nur IBU für die Wechselwirkungen mit dem SC verantwortlich gemacht werden kann. Die in dieser Arbeit untersuchten Systeme wiesen häufig deutliche Verschiebungen der Phasenübergangstemperaturen von bis zu -23 °C auf, wobei trotz identischer Bestandteile je nach quantitativer Zusammensetzung der Formulierungen deutliche Unterschiede im Ausmaß der Veränderungen beobachtet

wurden. Entscheidend für einen ausgeprägten Effekt war also wie bereits erwähnt die quantitative Komposition der einzelnen Komponenten, wobei eine ausreichende Hydratation des SC die weitere Strukturaufweitung durch Interkalation von IBU und IPA in die Lipidbilayer ermöglichte. Um einen besseren Vergleich der selbst rezeptierten Systeme mit doc[®] zu ermöglichen, sollte eine erneute Vermessung aller Systeme unter Zusatz der ätherischen Öle erfolgen.

Auch wenn häufig eine Korrelation der in vitro Permeationsexperimente mit den DSC-Untersuchungen möglich war, muss diese nicht zwangsläufig vorhanden sein, da manche Faktoren wie z. B. die Affinität des Wirkstoffs zum Vehikel und die daraus resultierende unterschiedliche Freisetzung bei den DSC-Untersuchungen weniger Berücksichtigung finden als im Permeationsexperiment [van Hemelrijck 2012]. Daher wurden teilweise auch widersprüchliche Ergebnisse gefunden. Bei der Übertragung der Ergebnisse hinsichtlich der Anwendung am Patienten muss außerdem immer beachtet werden, dass in beiden Versuchsanordnungen zahlreiche Faktoren keine Berücksichtigung finden, die die Arzneistoffaufnahme durch die Haut in vivo ebenfalls stark beeinflussen können, wie beispielsweise die individuelle Hautdicke und -durchblutung, chronische oder akute Hauterkrankungen, mechanische Schädigung der Haut sowie variierende Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit) [Rieger 1993].

5.3 Rheologische Untersuchungen

Da die Fließeigenschaften einer Zubereitung wesentlich die Anwendbarkeit einer halbfesten Zubereitung durch den Patienten beeinflussen, fand die rheologische Charakterisierung ausgewählter Zubereitungen statt. Hierbei wurde festgestellt, dass Änderungen der quantitativen Zusammensetzungen teilweise deutlichen Einfluss auf die Fließcharakteristika der Formulierungen hatten. Anhand des Beispielsystems 3030_12 wurde zudem gezeigt, dass die in Abhängigkeit des IBU-Gehaltes bereits makro- und mikroskopisch beobachteten Strukturänderungen auch rheologisch verfolgbar waren. In der Literatur ist diesbezüglich schon länger bekannt, dass kubisch-flüssigkristalline Assoziate aufgrund ihrer Ordnung in alle Raumrichtungen eher hochviskos mit stark ausgebildeten elastischen Eigenschaften sind, während hexagonale Strukturen im Vergleich eine geringere Viskosität besitzen, da die Zylinder in eine Raumrichtung verschiebbar sind [Tiddy 1980]. Die geringsten elastischen Eigenschaften und die niedrigste Viskosität, häufig mit einer geringen

oder nicht vorhandenen Fließgrenze verbunden, besitzen Lamellarphasen, da ihre Schichten als Gleitebenen dienen können [Tiddy 1980; Wanka et al. 1994]. Allerdings verhielt es sich bei den hier vorgestellten Untersuchungen nicht grundsätzlich so. So hatte doc[®] aufgrund der quantitativen Zusammensetzung der Komponenten trotz der vermuteten kubischen Struktur eine im Vergleich zu den anderen getesteten Zubereitungen verhältnismäßig niedrige Konsistenz. 14I3030_12 als lamellares flüssigkristallines System hingegen zeigte trotz sehr niedriger Fließgrenze extrem stark ausgebildete elastische Eigenschaften, wofür bisher keine Erklärung vorliegt und auch das Vorliegen eines Artefakts in Betracht gezogen wurde.

Als Größe zur Abschätzung der Konsistenz wurde in Bezug auf van Hemelrijck und Müller-Goymann [2012] der Betrag der komplexen Viskosität gewählt. Hierbei wurde festgestellt, dass Systeme mit geringer Konsistenz nicht zwangsläufig die niedrigsten Fließgrenzen hatten, was beispielsweise bei 0I3020 nach Variation des IPA:DMIS-Mischungsverhältnisses auftrat. Entsprechende Zubereitungen hatten bei intakter Struktur folglich zwar geringer ausgeprägte elastische Eigenschaften, der Fließvorgang konnte aber dann erst bei höherer Scherbelastung eingeleitet werden. Hierbei muss aber vermutlich berücksichtigt werden, dass die Bestimmung der Fließgrenzen unter Anwendung einer Konventionsmethode vorgenommen wurde. Gerade bei Vorliegen einer eher breiten Fließzone waren so schwankende Werte möglich, unterstützt dadurch, dass die Fließgrenze keine Stoffkonstante darstellt [Mezger 2000a].

Die einzelnen Komponenten hatten unterschiedliche Einflüsse auf das Fließverhalten der Systeme. Während bei wässrigen POX-Systemen die Gelierung grundsätzlich auf der Aggregation von gequollenen POX-Mizellen beruht (Abschnitt 2.3.2.3), kann die Interaktion von Arznei- und Hilfsstoffen mit den Mizellen den Geliervorgang behindern oder verstärken und somit auch das Thermogelieverhalten beeinflussen. Die Erhöhung des POX-Gehaltes erleichterte aufgrund der höheren Mizellzahl die Gelierung der Zubereitungen [Wanka et al. 1990]. IBU wirkte als Cotensid [Foster et al. 2009] und somit ähnlich der Erhöhung der POX-Konzentration wahrscheinlich erniedrigend auf den TGP. Dieser Effekt kam jedoch nur zum Tragen, solange das System in Form gepackter Mizellen vorlag. Sobald ein Umbau zu einem anderen flüssigkristallinen Zustand stattfand, lagen vollkommen andere Voraussetzungen vor, die eine Thermogelierung eher unwahrscheinlich erscheinen ließen. Für DMIS und

MIG wurde von van Hemelrijck und Müller-Goymann [2012] die Hydrophobisierung des Mizellkerns und somit ebenfalls ein TGP-erniedrigender Effekt vermutet, was sich höchstwahrscheinlich auf MKT übertragen ließ. IPA hingegen bewirkte die Erhöhung der CMC und folglich des TGP [Pandit und McIntyre 1997].

Nach Lagerung der Zubereitungen über 6 Monate wurde in den meisten Fällen eine Konsistenzerweichung beobachtet, deren Gründe jedoch nicht weiter untersucht wurden. In Betracht gezogen wurde die Alterung des Gelgerüsts oder die Umverteilung der lipophilen Phase durch Koaleszenz. Vor allem bei Anwesenheit von IBU war ein Strukturumbau zu fließfähigen Lamellarsystemen als Ursache denkbar.

Allgemein erwies sich die große Spannbreite an Konsistenzen als problematisch für direkt vergleichende Messungen, da in vielen Fällen keine einheitlichen Messparameter gewählt werden konnten, ohne die Messzeiten so anzupassen, dass unverhältnismäßig kurze oder lange Messungen resultierten, was wiederum weitere Fehlerquellen mit sich gebracht hätte (z. B. höheres Verdunstungsrisiko trotz Lösemittelfalle). Stattdessen wurde entschieden, die Parameter jeweils in gewissem Rahmen zu optimieren und eine Einschränkung der Vergleichbarkeit in Kauf zu nehmen, da die Fließeigenschaften einer Probe immer von der Vorbehandlung und den Messparametern abhängen. Auch wenn in allen Fällen auf eine mindestens 24-stündige Equilibrierung der Zubereitung sowie ein einheitliches Vorgehen beim Probenauftrag geachtet wurde, können hier Abweichungen entstanden sein, weshalb z. B. die für die Fließgrenze ermittelten Werte nicht als absolut angesehen werden dürfen und die erhaltenen Daten grundsätzlich nur im Kontext der verwendeten Parameter (Schubspannung und deren Änderung pro Zeit, Messfrequenz, Temperatur) diskutiert werden sollten. Trotzdem ließen die erhaltenen Messdaten zu, Änderungen der Mikrostruktur in Abhängigkeit der quantitativen Zusammensetzung und der Lagerzeit zu verfolgen, sodass rheologische Messungen zur Charakterisierung der Zubereitungen und im Rahmen der Qualitätskontrolle geeignet sind.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung und Optimierung von Poloxamer 407-basierten Mehrkomponentensystemen mit Ibuprofen (IBU) als Arzneistoff. Hierzu wurden nach Variation der Hilfsstoffzusammensetzung zahlreiche Zubereitungen rezeptiert und hinsichtlich vieler Kriterien wie makro- und mikroskopisches Erscheinungsbild, Stabilität, IBU-Löslichkeit, Ausmaß und Geschwindigkeit der IBU-Permeation einschließlich Interaktion der Formulierung mit isoliertem humanem Stratum corneum, Fließeigenschaften und Kühleffekt charakterisiert. Als Vergleichssystem diente das aus nahezu identischen Komponenten bestehende kommerziell erhältliche Fertigarzneimittel doc[®] Ibuprofen Schmerzgel.

Die Lagerung wirkstofffreier Systeme zeigte in zwei Mischungsdreiecken mit variiertem Isopropanol:Dimethylisosorbid-Verhältnis (IPA:DMIS 1:2 versus 2:1) eine Verkleinerung des cremigen Bereichs zu Gunsten des geligen Bereichs, welcher häufig für die Applikation ungeeignete Konsistenzänderungen annahm. Unter den flüssigen Systemen wurden keine über 12 Monate stabilen Systeme mit allen Komponenten gefunden (Ausnahme 1070_21). IBU beeinflusste durch Interaktion mit den Hilfsstoffen die Struktur der gesamten Formulierung; die Ausbildung anisotroper flüssigkristalliner Zustände war möglich. Wirkstofffrei inhomogene Zubereitungen wurden durch IBU-Einarbeitung teilweise in homogene Zubereitungen umgewandelt. Die Lagerung IBU-haltiger Zubereitungen zeigte in vielen Fällen eine Verflüssigung von zu Beginn noch geligen Systemen. Als Ursache einer häufig beobachteten Gelbfärbung wurde vor allem die Bildung von Assoziaten aus IBU und Poloxamer (POX), aber auch eine Reaktion zwischen IBU und DMIS bzw. einer dort enthaltenen Verunreinigung, diskutiert. Der IBU-Gehalt aller untersuchten Formulierungen betrug auch nach Lagerung noch mindestens 95 % des deklarierten Sollgehalts.

Die besten Permeationsergebnisse wurden von Zubereitungen mit hohem IBU-Gehalt bei gleichzeitiger Verringerung des POX:Mittelkettige Triglyceride (MKT)-Gehaltes und (begrenzter) Erhöhung des IPA:DMIS-Gehaltes erzielt. Die aus Stratum corneum (SC) nach Ende der Permeationsexperimente extrahierten Wirkstoffmengen korrelierten trotz teilweise hoher Schwankungen oft mit der Höhe der IBU-Fluxe. Bei den Messungen mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie zur Beurteilung der Interaktion der Formulierungen mit den SC-Lipiden wurde die

stärkste Beeinflussung der Phasenübergangstemperaturen T2 und T3 durch IBU, Wasser und IPA beobachtet. In vielen Fällen war der Betrag der Verschiebung von T2 bzw. T3 umso höher, je größer der IBU-Flux oder Permeationskoeffizient für die entsprechende Zubereitung war.

Die durchgeführten rheologischen Untersuchungen waren geeignet, um Änderungen der Mikrostruktur der Systeme zu verfolgen. Ein hoher POX:MKT-Gehalt führte zu höheren Fließgrenzen und festeren Konsistenzen. Die Steigerung des IPA:DMIS-Gehaltes bewirkte im Bereich der halbfesten Systeme ebenfalls eine Erhöhung der Fließgrenzen und die Verbreiterung des linear-viskoelastischen Bereiches (LVEB). Durch Einarbeitung von 5 % IBU in eine Beispielformulierung nahm die Fließgrenze im Vergleich zur wirkstofffreien Formulierung zunächst zu, verringerte sich dann aber bei weiterer Erhöhung des IBU-Gehaltes dramatisch. Zudem war bei Anwesenheit von IBU kein Hinweis auf Thermogelierung im betrachteten Temperaturbereich vorhanden.

Temperaturverlaufsmessungen bei Bestrahlung mit einer Wärmequelle zeigten für die getesteten Systeme hinsichtlich des Kühleffekts auf präparierter humaner Haut keine Überlegenheit gegenüber doc[®] Ibuprofen Schmerzgel. Entscheidend für einen langfristigen Kühleffekt war ein hoher Wassergehalt.

Die Ergebnisse haben insgesamt verdeutlicht, dass es sich bei der Rezeptur des Fertigarzneimittels doc[®] Ibuprofen Schmerzgel hinsichtlich vieler der untersuchten Kriterien bereits um eine herausragende Formulierung handelt. Die Optimierung eines bestimmten Parameters konnte die Verschlechterung einer anderen Eigenschaft zur Folge haben, sodass Kompromisse in Kauf genommen werden mussten. Bei den IBU-Permeationsuntersuchungen durch isoliertes humanes Stratum corneum wurden mit den durchgeführten Variationen zwar Verbesserungen erzielt, was jedoch mit teilweise drastischen Änderungen des Erscheinungsbildes einher ging. So handelte es sich bei den vielversprechendsten neuen Systemen (10I1040_21, 10I1050_21, 10I1060_12) im Gegensatz zur halbfesten Gelformulierung doc[®] um homogene, stabile, transparente Flüssigkeiten, die demnach das bestehende Fertigarzneimittel zwar nicht ersetzen können, aber dennoch interessant als Alternativprodukte, vor allem in Hinblick auf eine potentielle Sprühanwendung, sind. Diese Applikationsart könnte von manchen Patienten aufgrund der einfachen Handhabbarkeit bevorzugt sein. Zuvor benötigen die

entsprechenden Zubereitungen jedoch eine weiterführende umfassende Charakterisierung, z. B. hinsichtlich ihrer Sättigungslöslichkeit, des Eintrocknungsverhaltens auf der Haut und ihrer Hautverträglichkeit.

7 Literaturverzeichnis

- ADAMSON, DJ; FREW, D; TATOUD, R; ROLAND WOLF, C; PALMER, CN (2002): Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor- γ signaling. *Mol Pharmacol* 61 (1), S. 7–12.
- ALEXANDRIDIS, P; OLSSON, U; LINDMAN, B (1995): Self-assembly of amphiphilic block copolymers: The (EO)₁₃(PO)₃₀(EO)₁₃-water-p-xylene system. *Macromolecules* 28 (23), S. 7700–7710.
- Almirall Hermal GmbH (Hg.) (ohne Angabe Erscheinungsjahr): Therapie Aktinischer Keratosen. Wissenschaftliche Basisinformation. Online verfügbar unter http://www.almirall.de/al/dermatologie/dermatologische-produkte/solaraze/Solaraze_Gel_-_Service_-_Basisbroschre.pdf, zuletzt geprüft am 06.04.2015.
- AL-SAIDAN, SM (2004): Transdermal self-permeation enhancement of ibuprofen. *J Control Release* 100 (2), S. 199–209.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hg.) (2008): Arzneimittelverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Degenerative Gelenkerkrankungen. 3. Aufl. Köln.
- AVDEEF, A; BOX, KJ; COMER, JE; HIBBERT, C; TAM, KY (1998): pH-metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharm Res* 15 (2), S. 209–215.
- BABITA, K; KUMAR, V; RANA, V; JAIN, S; TIWARY, AK (2006): Thermotropic and spectroscopic behavior of skin: relationship with percutaneous permeation enhancement. *Curr Drug Deliv* 3 (1), S. 95–113.
- BARRY, BW (1987): Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Control Release* 6 (1), S. 85–97.
- BARRY, BW (2001): Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 14 (2), S. 101–114.
- BASF (2013): Kolliphor^R P grades. Technical Information (03_111136e-03 June 2013). Online verfügbar unter http://www.pharma-ingredients.basf.com/Statements/Technical%20Informations/EN/Pharma%20Solutions/03_111136e_Kolliphor%20P%20Grades.pdf, zuletzt geprüft am 15.06.2015.
- BAUER, KH; FRÖMMING, K; FÜHRER, C (2012a): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in die Biopharmazie. 9., völlig neu bearb. und erw. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 131 ff.
- BAUER, KH; FRÖMMING, K; FÜHRER, C (2012b): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in die Biopharmazie. 9., völlig neu bearb. und erw. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 444.
- BAUER, KH; FRÖMMING, K; FÜHRER, C (2012c): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in die Biopharmazie. 9., völlig neu bearb. und erw. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 442 ff.
- BAUER, KH; FRÖMMING, K; FÜHRER, C; LIPPOLD, BC; EGERMANN, H (2006): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie. 8., durchges. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 78 ff.
- BLUNK, D; BIERGANN, P; BONGARTZ, N; TESSENDORF, R; STUBENRAUCH, C (2006): New speciality surfactants with natural structural motifs. *New J Chem* 30 (12), S. 1705–1717.

- BÖHME, H; HARTKE, K; HARTKE, H; WICHTL, M; BRACHER, F; HEISIG, P; LANGGUTH, P; MUTSCHLER, E; RÜCKER, G; SCHIRMEISTER, T; SCRIBA, G; STAHL-BISKUP, E; TROSCHÜTZ, R (Hg.). Unter Mitarbeit von SEITZ, G (2011): Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch - Band 7 / Monographien I bis M. Gesamtwerk mit 38. Aktualisierungslieferung. Stuttgart, Eschborn: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag.
- BÖHME, H; HARTKE, K; HARTKE, H; WICHTL, M; BRACHER, F; HEISIG, P; LANGGUTH, P; MUTSCHLER, E; RÜCKER, G; SCHIRMEISTER, T; SCRIBA, G; STAHL-BISKUP, E; TROSCHÜTZ, R (Hg.). Unter Mitarbeit von SEITZ, G (2012): Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch - Band 8 / Monographien N bis P. Gesamtwerk mit 43. Aktualisierungslieferung. Stuttgart, Eschborn: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag.
- BÖHME, H; HARTKE, K; HARTKE, H; WICHTL, M; BRACHER, F; HEISIG, P; LANGGUTH, P; MUTSCHLER, E; RÜCKER, G; SCHIRMEISTER, T; SCRIBA, G; STAHL-BISKUP, E; TROSCHÜTZ, R (Hg.). Unter Mitarbeit von SEITZ, G (2014): Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch - Band 7 / Monographien I bis M. Gesamtwerk mit 47. Aktualisierungslieferung. Stuttgart, Eschborn: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag.
- BOUWSTRA, JA; DE VRIES, MA; GOORIS, GS; BRAS, W; BRUSSEE, J; PONEC, M (1991a): Thermodynamic and structural aspects of the skin barrier. *J Control Release* 15 (3), S. 209–219.
- BOUWSTRA, JA; GOORIS, GS; SALOMONS-DE VRIES, MA; VAN DER SPEK, JA; BRAS, W (1992): Structure of human stratum corneum as a function of temperature and hydration: A wide-angle X-ray diffraction study. *Int J Pharm* 84 (3), S. 205–216.
- BOUWSTRA, JA; GOORIS, GS; VAN DER SPEK, JA; BRAS, W (1991b): Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering. *J Invest Dermatol* 97 (6), S. 1005–1012.
- BOUWSTRA, JA; PESCHIER, LJ; BRUSSEE, J; BODDÉ, HE (1989): Effect of N-alkyl-azocycloheptan-2-ones including azone on the thermal behaviour of human stratum corneum. *Int J Pharm* 52 (1), S. 47–54.
- BRANDNER, JM; HAFTEK, M; NIESSEN, CM (2010): Adherens junctions, desmosomes and tight junctions in epidermal barrier function. *Open Dermatol J* 4 (1), S. 14–20.
- BRINKMANN, I; MÜLLER-GOYMANN, CC (2003): Role of isopropyl myristate, isopropyl alcohol and a combination of both in hydrocortisone permeation across the human stratum corneum. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 16 (6), S. 393–404.
- BRINON, L; GEIGER, S; ALARD, V; DOUCET, J; TRANCHANT, JF; COUARRAZE, G (1999): Percutaneous absorption of sunscreens from liquid crystalline phases. *J Control Release* 60 (1), S. 67–76.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1996): Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 3. Auflage.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2011): Ketoprofenhaltige Arzneimittel zur topischen Anwendung. Annexe II - IV zur Entscheidung der Kommission vom 29.11.2010.
- Caesar & Lorenz GmbH (2015): Sicherheitsdatenblatt Ibuprofen vom 18.02.2015. Hilden.

- CAPPEL, MJ; KREUTER, J (1991): Effect of nonionic surfactants on transdermal drug delivery: II. Poloxamer and poloxamine surfactants. *Int J Pharm* 69 (2), S. 155–167.
- CARAGHEORGHEOPOL, A; CALDARARU, H; DRAGUTAN, I; JOELA, H; BROWN, W (1997): Micellization and micellar structure of a poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide)/poly(ethylene oxide) triblock copolymer in water solution, as studied by the spin probe technique. *Langmuir* 13 (26), S. 6912–6921.
- CHEN-CHOW, P; FRANK, SG (1981): In vitro release of lidocaine from pluronic F-127 gels. *Int J Pharm* 8 (2), S. 89–99.
- DERRY, S; MOORE, RA; RABBIE, R (2012): Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (9).
- DUMORTIER, G; GROSSIORD, JL; AGNELY, F; CHAUMEIL, JC (2006): A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 23 (12), S. 2709–2728.
- EGELRUD, T (2000): Desquamation in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol Suppl* 208, S. 44–45.
- EL GENDY, AM; JUN, HW; KASSEM, AA (2002): In vitro release studies of flurbiprofen from different topical formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 28 (7), S. 823–831.
- ELIAS, PM (1983): Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 80 (No. 6 Suppl), S. 44s-49s.
- ESCOBAR-CHÁVEZ, JJ; LÓPEZ-CERVANTES, M; NAÏK, A; KALIA, YN; QUINTANAR-GUERRERO, D; GANEM-QUINTANAR, A (2006): Applications of thermo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *J Pharm Pharm Sci* 9 (3), S. 339–358.
- European Medicines Agency (1994/1996): ICH topic Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology.
- European Medicines Agency (2003): ICH topic Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products.
- FLYNN, GL; YALKOWSKY, SH; ROSEMAN, TJ (1974): Mass transport phenomena and models: theoretical concepts. *J Pharm Sci* 63 (4), S. 479–510.
- FONTELL, K; MANDELL, L; EKWALL, P (1968): Some isotropic mesophases in systems containing amphiphilic compounds. *Acta Chem Scand* 22 (10), S. 3209–3223.
- FOSTER, B; COSGROVE, T; HAMMOUDA, B (2009): Pluronic triblock copolymer systems and their interactions with ibuprofen. *Langmuir* 25 (12), S. 6760–6766.
- FRANZ, TJ (1975): Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data. *J Invest Dermatol* 64 (3), S. 190–195.
- FRIEND, DR (1992): In vitro skin permeation techniques. *J Control Release* 18 (3), S. 235–248.
- FRITZLAR, G; GONDOWSKY, E; SEIFERT, F; VÖGTLE-JUNKERT, U (1993): Noch schneller durch Iontophorese. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit einer 5prozentigen Ibuprofen-Creme. *Der Kassenarzt* 33 (31/32), S. 37–41.
- GILBERT, JC; HADGRAFT, J; BYE, A; BROOKES, LG (1986): Drug release from Pluronic F-127 gels. *Int J Pharm* 32 (2-3), S. 223–228.
- GOLDEN, GM; GUZEK, DB; HARRIS, RR; MCKIE, JE; POTTS, RO (1986): Lipid thermotropic transitions in human stratum corneum. *J Invest Dermatol* 86 (3), S. 255–259.

- GOLDEN, GM; GUZEK, DB; KENNEDY, AH; MCKIE, JE; POTTS, RO (1987): Stratum corneum lipid phase transitions and water barrier properties. *Biochemistry* 26 (8), S. 2382–2388.
- GONDOLPH-ZINK, B; GRONWALD, U (1996): Wirkstoffkonzentrationen in artikularen und periartikularen Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Akt Rheumatol* 21 (6), S. 298–304.
- GONZÁLEZ, N; SUMANO, HH (2007): Design of two liquid ibuprofen-poloxamer-limonene or menthol preparations for dermal administration. *Drug Deliv* 14 (5), S. 287–293.
- GRACIN, S; RASMUSON, ÅC (2002): Solubility of phenylacetic acid, p-hydroxyphenylacetic acid, p-aminophenylacetic acid, p-hydroxybenzoic acid, and ibuprofen in pure solvents. *J Chem Eng Data* 47 (6), S. 1379–1383.
- GRÜNING, N (2007): Entwicklung und Charakterisierung eines halbfesten Systems zur Verbesserung der Permeation von 5-Aminolävulinsäure durch exzidiertes humanes Stratum corneum. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- GRÜNING, N; MÜLLER-GOYMANN, CC (2006): Formulierung zur dermalen Anwendung. Angemeldet durch Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig am 25.04.2006. Veröffentlichungsnummer: EP 1 716 845 B1.
- GRÜNING, N; MÜLLER-GOYMANN, CC (2008): Physicochemical characterisation of a novel thermogelling formulation for percutaneous penetration of 5-aminolevulinic acid. *J Pharm Sci* 97 (6), S. 2311–2323.
- HADGRAFT, J (2001): Skin, the final frontier. *Int J Pharm* 224 (1-2), S. 1–18.
- HADGRAFT, J; LANE, ME (2011): Skin: the ultimate interface. *Phys Chem Chem Phys* 13 (12), S. 5215–5222.
- HADGRAFT, J; WHITEFIELD, M; ROSHER, PH (2003): Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 16 (3), S. 137–142.
- HADGRAFT, J; WOLFF, M (1993): IX. Physicochemical and pharmacokinetic parameters affecting percutaneous absorption. In: Robert Gurny und A. Teubner (Hg.): *Dermal and transdermal drug delivery. New insights and perspectives*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 161–172.
- HARDING, CR (2004): The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther* 17, S. 6–15.
- HERDEGEN, T (2011): Pharmako-logisch! Schmerz. Nichtsteroidale Analgetika. *Dtsch Apoth Ztg* 151 (18), S. 2162–2204.
- HERKENNE, C; NAIK, A; KALIA, YN; HADGRAFT, J; GUY, RH (2007): Ibuprofen transport into and through skin from topical formulations: in vitro-in vivo comparison. *J Invest Dermatol* 127 (1), S. 135–142.
- Hexal AG (2005): Pressemitteilung vom 18. Januar 2005. Neu: Diclac Schmerzgel mit Liposomen- gegen Rücken- und Gelenkschmerzen. Holzkirchen.
- HIGUCHI, T (1960): Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J Soc Cosmet Chem* 11 (2), S. 85–97.
- HOFFMANN, C; MÜLLER-GOYMANN, CC (2005): Use of artificial skin constructs in permeation studies of clindamycin phosphate. *Pharmazie* 60 (5), S. 350–353.
- Humantis GmbH (2014): Flector Schmerzpfaster. Fachinformation (Stand: Januar 2014).

- IVANOVA, R; LINDMAN, B; ALEXANDRIDIS, P (2002): Effect of pharmaceutically acceptable glycols on the stability of the liquid crystalline gels formed by Poloxamer 407 in water. *J Colloid Interface Sci* 252 (1), S. 226–235.
- KABANOV, AV; BATRAKOVA, EV; ALAKHOV, VY (2002): Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release* 82 (2-3), S. 189–212.
- KLIGMAN, AM; CHRISTOPHERS, E (1963): Preparation of isolated sheets of human stratum corneum. *Arch Dermatol* 88 (6), S. 702–705.
- KRIWET, K; MÜLLER-GOYMANN, CC (1995): Diclofenac release from phospholipid drug systems and permeation through excised human stratum corneum. *Int J Pharm* 125 (2), S. 231–242.
- LANDMANN, L (1991): Die Permeabilitätsbarriere der Haut. *Pharm Unserer Zeit* 20 (4), S. 155–163.
- LANE, ME (2013): Skin penetration enhancers. *Int J Pharm* 447 (1-2), S. 12–21.
- LEE, BJ; LEE, TS; CHA, BJ; KIM, SH; KIM, WB (1997): Percutaneous absorption and histopathology of a poloxamer-based formulation of capsaicin analog. *Int J Pharm* 159 (1), S. 105–114.
- LEOPOLD, CS; LIPPOLD, BC (1995): An attempt to clarify the mechanism of the penetration enhancing effects of lipophilic vehicles with differential scanning calorimetry (DSC). *J Pharm Pharmacol* 47 (4), S. 276–281.
- LIU, T; CHU, B (2000): Formation of homogeneous gel-like phases by mixed triblock copolymer micelles in aqueous solution: FCC to BCC phase transition. *J Appl Cryst* 33 (3 I), S. 727–730.
- LOPES, LB; LOPES, JLC; OLIVEIRA, DCR; THOMAZINI, JA; GARCIA, MTJ; FANTINI, MCA; COLLETT, JH; BENTLEY, MVLB (2006): Liquid crystalline phases of monoolein and water for topical delivery of cyclosporin A: characterization and study of in vitro and in vivo delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 63 (2), S. 146–155.
- LOTH, H (1991): Vehicular influence on transdermal drug penetration. *Int J Pharm* 68 (1-3), S. 1–10.
- LUSIANA (2011): Calorimetric investigation on doc® Schmerzgel and its interaction with human stratum corneum. Projektbericht. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- LUSIANA (2012): In vitro evaluation of poloxamer 407-based formulations for topical antifungal administration of terbinafine HCl and assessment of keratin film from human hair as a nail plate model. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- LUSIANA; MÜLLER-GOYMANN, CC (2011): Preparation, characterization, and in vitro permeation study of terbinafine HCl in poloxamer 407-based thermogelling formulation for topical application. *AAPS PharmSciTech* 12 (2), S. 496–506.
- LUSIANA; SCHMID, S; MÜLLER-GOYMANN, CC (2012): Optimization of poloxamer 407-based vehicles for topical use: variation in ingredient composition and equilibration temperature (Poster). 8th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul.
- LUZZATI, PV; MUSTACCHI, H; SKOULIOS, A; HUSSON, F (1960): La structure des colloïdes d'association. I. Les phases liquide-cristallines des systèmes amphiphile-eau. *Acta Cryst* 13, S. 660–667.
- MASSEY, T; DERRY, S; MOORE, RA; MCQUAY, HJ (2010): Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (6).

- MAYOL, L; QUAGLIA, F; BORZACCHIELLO, A; AMBROSIO, L; LA ROTONDA, MI (2008): A novel poloxamers/hyaluronic acid in situ forming hydrogel for drug delivery: rheological, mucoadhesive and in vitro release properties. *Eur J Pharm Biopharm* 70 (1), S. 199–206.
- MENON, GK (2002): New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev* 54 (Suppl 1), S. S3-S17.
- MENON, GK; CLEARY, GW; LANE, ME (2012): The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharm* 435 (1), S. 3–9.
- MENON, GK; LEE, SH (1998): Ultrastructural effects of some solvents and vehicles on the stratum corneum and other skin components: evidence for an "extended mosaic-partitioning model of the skin barrier". In: Michael S. Roberts und K. A. Walters (Hg.): *Dermal absorption and toxicity assessment*. New York: Marcel Dekker.
- MEZGER, T (2000a): *Das Rheologie-Handbuch. Für Anwender von Rotations- und Oszillations-Rheometern*. Hannover: Vincentz, S. 38 ff.
- MEZGER, T (2000b): *Das Rheologie-Handbuch. Für Anwender von Rotations- und Oszillations-Rheometern*. Hannover: Vincentz, S. 136 ff.
- MICHAELS, AS; CHANDRASEKARAN, SK; SHAW, JE (1975): Drug permeation through human skin: Theory and in vitro experimental measurement. *AIChE Journal* 21 (5), S. 985–996.
- MITRAGOTRI, S; ANISSIMOV, YG; BUNGE, AL; FRASCH, HF; GUY, RH; HADGRAFT, J; KASTING, GB; LANE, ME; ROBERTS, MS (2011): Mathematical models of skin permeability: an overview. *Int J Pharm* 418 (1), S. 115–129.
- MORCK, H (Hg.) (2002): 40 Jahre Ibuprofen. Erfolgsstory eines Analgetikums: *Pharm Ztg* 147 (44, Suppl), S. 1-11.
- MORTENSEN, K (1996): Structural studies of aqueous solutions of PEO-PPO-PEO triblock copolymers, their micellar aggregates and mesophases; a small-angle neutron scattering study. *J Phys Condens Matter* 8 (25 Suppl), S. A103-A124.
- MORTENSEN, K; PEDERSEN, JS (1993): Structural study on the micelle formation of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymer in aqueous solution. *Macromolecules* 26 (4), S. 805–812.
- MOSER, K; KRIWET, K; FROELICH, C; KALIA, YN; GUY, RH (2001): Supersaturation: enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. *Pharm Res* 18 (7), S. 1006–1011.
- MÜLLER-GOYMANN, CC (1996): Neuere Entwicklungen bei topisch anzuwendenden Arzneimitteln. *Pharm Ztg* 141 (42), S. 11–21.
- MÜLLER-GOYMANN, CC; FRANK, SG (1986): Interaction of lidocaine and lidocaine-HCl with the liquid crystal structure of topical preparations. *Int J Pharm* 29 (2-3), S. 147–159.
- MUTSCHLER, E; GEISSLINGER, G; KROEMER, HK; RUTH, P; SCHÄFER-KORTING, M (2008a): *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 236 ff.
- MUTSCHLER, E; GEISSLINGER, G; KROEMER, HK; RUTH, P; SCHÄFER-KORTING, M (2008b): *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 264 ff.
- MUZZALUPO, R; TAVANO, L; NICOLETTA, FP; TROMBINO, S; CASSANO, R; PICCI, N (2010): Liquid crystalline Pluronic 105 pharmacogels as drug delivery systems:

- preparation, characterization, and in vitro transdermal release. *J Drug Target* 18 (5), S. 404–411.
- NEUBERT, RHH; WEPF, R (2007): Stratum corneum: Struktur und Morphologie einer Barriere. *Pharm Ztg* 152 (17), S. 14–21.
- OTTO, A; WIECHERS, JW; KELLY, CL; HADGRAFT, J; DU PLESSIS, JL (2008): Effect of penetration modifiers on the dermal and transdermal delivery of drugs and cosmetic active ingredients. *Skin Pharmacol Physiol* 21 (6), S. 326–334.
- PANDIT, NK; MCINTYRE, HJ (1997): Cosolvent effects on the gel formation and gel melting transitions of Pluronic F127 gels. *Pharm Dev Technol* 2 (2), S. 181–184.
- PATZELT, A; LADEMANN, J (2013): Drug delivery to hair follicles. *Expert Opin Drug Deliv* 10 (6), S. 787–797.
- ratiopharm GmbH (2014): Indo Top-ratiopharm Spray. Fachinformation (Stand: Juni 2014).
- REINTJES, T (2011): Kolliphor™ P grades (Poloxamers). In: Thomas Reintjes (Hg.): Solubility enhancement with BASF pharma polymers. Solubilizer compendium. Lampertheim, S. 103–111.
- RIBAUD, C; GARSON, JC; DOUCET, J; LÉVÊQUE, JL (1994): Organization of stratum corneum lipids in relation to permeability: influence of sodium lauryl sulfate and preheating. *Pharm Res* 11 (10), S. 1414–1418.
- RIEGER, MM (1993): Factors affecting sorption of topically applied substances. In: Joel L. Zatz (Hg.): Skin permeation. Fundamentals and applications. Wheaton, IL: Allured Publishing Corporation, S. 33–72.
- Robert Koch-Institut (Hg.) (2010): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin.
- ROSS-MURPHY, SB (1995): Rheological characterisation of gels. *J Texture Stud* 26, S. 391–400.
- RÜß, V (2009): Selbstmedikation: Diclofenac als Spray. *Pharm Ztg* 154 (51-53).
- SCHICKSNUS, G; MÜLLER-GOYMANN, CC (2004): Lateral diffusion of ibuprofen in human skin during permeation studies. *Skin Pharmacol Physiol* 17 (2), S. 84–90.
- SCHMID, S; HOFFMANN, C (2010): In-vitro-Hautpermeation: Topika mit nicht steroidalen Antirheumatika untersucht. *Pharm Ztg* 155 (44), S. 4148–4152.
- SCHMID, S; LUSIANA; MÜLLER-GOYMANN, CC (2012a): Ibuprofen solubility in poloxamer 407-based drug delivery systems for dermal application and their physical stability (Poster). 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul.
- SCHMID, S; LUSIANA; MÜLLER-GOYMANN, CC (2012b): Topische Schmerztherapie - Poloxamerbasierte Mehrkomponentensysteme mit Ibuprofen als Arzneistoff (Vortrag). 16. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Berlin.
- SCHMID, S; MÜLLER-GOYMANN, CC (2012): Topische Schmerztherapie - Auf die Galenik kommt es an! / Topical NSAIDs - On the importance of the vehicle. [Erratum (2013) in: Aktuelle Derm 39 (1-2), S. 18]. *Aktuelle Derm* 38 (12), S. 499–504.
- SCHMID, S; MÜLLER-GOYMANN, CC (2013): Permeation behavior of the NSAID ibuprofen from different poloxamer 407-based formulations through isolated human stratum corneum (Poster und Kurzvortrag). 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Mainz.

- SCHMID, S; MÜLLER-GOYMANN, CC (2014): Soft matter characteristics of topical poloxamer 407-based formulations - the influence of temperature and ibuprofen content (Poster). 18. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, Berlin.
- SCHMOLKA, IR (1972): Artificial skin. I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. *J Biomed Mater Res* 6 (6), S. 571–582.
- SHIN, SC; CHO, CW; CHOI, HK (1999): Permeation of piroxicam from the poloxamer gels. *Drug Dev Ind Pharm* 25 (3), S. 273–278.
- SHIN, SC; CHO, CW; OH, IJ (2000): Enhanced efficacy by percutaneous absorption of piroxicam from the poloxamer gel in rats. *Int J Pharm* 193 (2), S. 213–218.
- SOUTHWELL, D; BARRY, BW; WOODFORD, R (1984): Variations in permeability of human skin within and between specimens. *Int J Pharm* 18 (3), S. 299–309.
- SQUILLANTE, E; NEEDHAM, T; MANIAR, A; KISLALIOGLU, S; ZIA, H (1998): Codiffusion of propylene glycol and dimethyl isosorbide in hairless mouse skin. *Eur J Pharm Biopharm* 46 (3), S. 265–271.
- STAHL, J; WOHLERT, M; KIETZMANN, M (2011): The effect of formulation vehicles on the in vitro percutaneous permeation of ibuprofen. *BMC Pharmacol* 11, S. 12.
- STEINHILBER, D; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M; ROTH, HJ (2010): Medizinische Chemie. Targets - Arzneistoffe - chemische Biologie. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, S. 341 ff.
- STEINMEYER, J; KONTTINEN, YT (2006): Oral treatment options for degenerative joint disease - presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 58 (2), S. 168–211.
- STOYE, I (1997): Permeabilitätsveränderung von humanem Stratum corneum nach Applikation nicht-steroidaler Antirheumatika in verschiedenen kolloidalen Trägersystemen. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- STOYE, I; SCHRÖDER, K; MÜLLER-GOYMANN, CC (1998): Transformation of a liposomal dispersion containing ibuprofen lysinate and phospholipids into mixed micelles - physico-chemical characterization and influence on drug permeation through excised human stratum corneum. *Eur J Pharm Biopharm* 46 (2), S. 191–200.
- SVENSSON, B; ALEXANDRIDIS, P; OLSSON, U (1998): Self-assembly of a poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide) block copolymer (pluronic P104, (EO)27(PO)61(EO)27) in the presence of water and xylene. *J Phys Chem B* 102 (39), S. 7541–7548.
- TÄUBER, A; MÜLLER-GOYMANN, CC (2014): Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. *Mol Pharm* 11 (7), S. 1991–1996.
- TÄUBER, A; MÜLLER-GOYMANN, CC (2015): In vitro permeation and penetration of ciclopirox olamine from poloxamer 407-based formulations - comparison of isolated human stratum corneum, bovine hoof plates and keratin films. *Int J Pharm* 489 (1-2), S. 73–82.
- THEWS, G; MUTSCHLER, E; VAUPEL, P (1999a): Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 5., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 751 ff.
- THEWS, G; MUTSCHLER, E; VAUPEL, P (1999b): Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 5., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 462 f.
- THONG, HY; ZHAI, H; MAIBACH, HI (2007): Percutaneous penetration enhancers: an overview. *Skin Pharmacol Physiol* 20 (6), S. 272–282.

- TIDDY, GJT (1980): Surfactant-water liquid crystal phases. *Phys Rep* 57 (1), S. 1–46.
- TREFFEL, P; GABARD, B (1993): Ibuprofen epidermal levels after topical application in vitro: effect of formulation, application time, dose variation and occlusion. *Br J Dermatol* 129 (3), S. 286–291.
- TROMMER, H; NEUBERT, RHH (2006): Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol Physiol* 19 (2), S. 106–121.
- VADDI, HK; HO, PC; CHAN, SY (2002a): Terpenes in propylene glycol as skin-penetration enhancers: permeation and partition of haloperidol, Fourier transform infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry. *J Pharm Sci* 91 (7), S. 1639–1651.
- VADDI, HK; HO, PC; CHAN, YW; CHAN, SY (2002b): Terpenes in ethanol: Haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *J Control Release* 81 (1-2), S. 121–133.
- VAN DUZEE, BF (1975): Thermal analysis of human stratum corneum. *J Invest Dermatol* 65 (4), S. 404–408.
- VAN HEMELRIJCK, C (2012): Physikochemische Charakterisierung von Poloxamer 407-haltigen Systemen für den potentiellen Einsatz von 5-Aminolävulinsäure in der photodynamischen Therapie. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- VAN HEMELRIJCK, C; MÜLLER-GOYMANN, CC (2009): Stability aspects of poloxamer 407-based drug delivery systems in photodynamic therapy (Poster). *Skin and Formulation, 3rd Symposium & Skin Forum, 10th Annual Meeting, Versailles.*
- VAN HEMELRIJCK, C; MÜLLER-GOYMANN, CC (2011): Characterization of a pseudo ternary phase diagram of poloxamer 407 systems for potential application of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy. *Int J Pharm* 420 (2), S. 297–303.
- VAN HEMELRIJCK, C; MÜLLER-GOYMANN, CC (2012): Rheological characterization and permeation behavior of poloxamer 407-based systems containing 5-aminolevulinic acid for potential application in photodynamic therapy. *Int J Pharm* 437 (1-2), S. 120–129.
- WANKA, G; HOFFMANN, H; ULBRICHT, W (1990): The aggregation behavior of poly-(oxyethylene)-poly-(oxypropylene)-poly-(oxyethylene)-block-copolymers in aqueous solution. *Colloid Polym Sci* 268 (2), S. 101–117.
- WANKA, G; HOFFMANN, H; ULBRICHT, W (1994): Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solutions. *Macromolecules* 27 (15), S. 4145–4159.
- WATKINSON, RM; GUY, RH; OLIVEIRA, G; HADGRAFT, J; LANE, ME (2011): Optimisation of cosolvent concentration for topical drug delivery III -influence of lipophilic vehicles on ibuprofen permeation. *Skin Pharmacol Physiol* 24 (1), S. 22–26.
- WATKINSON, RM; HERKENNE, C; GUY, RH; HADGRAFT, J; OLIVEIRA, G; LANE, ME (2009): Influence of ethanol on the solubility, ionization and permeation characteristics of ibuprofen in silicone and human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 22 (1), S. 15–21.
- WEI, G; XU, H; DING, PT; LI, SM; ZHENG, JM (2002): Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use: the rheological and gamma scintigraphic studies. *J Control Release* 83 (1), S. 65–74.
- WICKETT, RR; VISSCHER, MO (2006): Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control* 34 (Suppl 10), S. S98-S110.
- WIECHERS, JW (1989): The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm Weekbl Sci* 11 (6), S. 185–198.
- WILLIAMS, A (2003): Transdermal and topical drug delivery. From theory to clinical practice. London: Pharmaceutical Press, S. 76.

- WILLIAMS, AC; BARRY, BW (2004): Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 56 (5), S. 603–618.
- WINKLER, A (2005): Untersuchungen zur Permeation von 5-Aminolävulinsäure (ALA) und ALA-n-butylester durch exzidiertes humanes Stratum corneum und organotypisches Hautkonstrukt. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig.
- WINKLER, A; MÜLLER-GOYMANN, CC (2005): The influence of topical formulations on the permeation of 5-aminolevulinic acid and its n-butyl ester through excised human stratum corneum. *Eur J Pharm Biopharm* 60 (3), S. 427–437.
- World Health Organization (Hg.) (1996): Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2. Aufl. Genf: WHO.
- World Health Organization (Hg.) (2003): The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Technical report series 919. Genf.
- WU, HS; MILLER, SC (1990): In vitro release of nicotinic acid alkyl esters from poloxamer vehicles. *Int J Pharm* 66 (1-3), S. 213–221.
- YANO, T; NAKAGAWA, A; TSUJI, M; NODA, K (1986): Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sci* 39 (12), S. 1043–1050.
- YA-XIAN, Z; SUETAKE, T; TAGAMI, H (1999): Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Arch Dermatol Res* 291 (10), S. 555–559.
- ZATZ, JL (1993): Modification of skin permeation by surface-active agents. In: Joel L. Zatz (Hg.): Skin permeation. Fundamentals and applications. Wheaton, IL: Allured Publishing Corporation, S. 149–162.

8 Anhang

Tabelle 8.1: NSAR-haltige Dermatika mit Präparatebeispielen, siehe Abschnitt 2.2.4 (Lauer-Taxe, Stand März 2015 (ohne Anspruch auf Vollständigkeit), (*) = verschreibungspflichtig).

Galenik	Wirkstoff (Gehalt (m/m))	Beispielpräparate
Hydrogel (Carbomer)	Diclofenac-Natrium (1 %)	Diclofenac Heumann Gel
	Ketoprofen (2,5 %)	Phardol Ketoprofen Schmerzgel [®] (*)
	Indometacin (1 %)	Indomet-ratiopharm [®] Gel (*)
Hydrogel (Hypromellose)	Diclofenac-Natrium (1 %)	Diclofenac-ratiopharm [®] Gel
	Piroxicam (0,5 %)	Piroxicam AL Gel Pirocutan [®] Gel
Emulsionsgel	Diclofenac-Diethylamin (1,16 %)	Voltaren Schmerzgel [®] Voltaren [®] Emulgel (*)
	Diclofenac-Diethylamin (2,12 %)	Voltaren Schmerzgel forte [®]
	Diclofenac-Natrium (1 %)	Diclo-ratiopharm [®] Schmerzgel Diclac [®] Schmerzgel (*)
Mikrogel	Ibuprofen (5 %)	doc [®] Ibuprofen Schmerzgel ibutop [®] Schmerzgel Dolgit [®] Mikrogel Dolobene [®] Ibu Gel Trauma-Dolgit [®]
Creme	Ibuprofen (5 %)	ibutop [®] Schmerzcreme Dolgit [®] Schmerzcreme
Spray	Diclofenac-Natrium (4 %)	Voltaren [®] Spray
	Indometacin (1 %)	Mobilat [®] Schmerz-Spray Indo Top-ratiopharm [®] Spray
Pflaster	Diclofenac-Epolamin (180 mg/Pflaster)	Flector [®] Schmerzpflaster Voltaren Wirkstoff Pflaster [®]
	Diclofenac-Natrium (140 mg/Pflaster)	Diclofenac-ratiopharm [®] Schmerzpflaster

Tabelle 8.2: Übersicht über die Ergebnisse der IBU-Quantifizierung aus Abschnitt 4.2.4. Sofern in der Tabelle nicht anders vermerkt, gilt n = 3.

Zubereitung	Sollgehalt IBU [%]	Gehalt [% Sollgehalt]				
		0 Monate (theoretisch)	6 Monate, 30 °C	SD	12 Monate, 30 °C	SD
IPA:DMIS (1:2)						
5I2030_12	5	99,93	98,15	0,49	98,74	0,75
5I2040_12	5	99,99	100,91	0,13	98,97	0,43
5I4010_12	5	100,27	101,37	1,77	99,99	0,55
10I1050_12	10	99,83	100,59	0,09	98,98 (n = 4)	1,11
10I2040_12	10	99,94	100,52	0,18	99,20	0,88
10I5010_12	10	99,89	98,87	0,48	98,38 (n = 4)	0,98
10I5020_12	10	100,03	100,03	0,53	99,58	1,20
10I5030_12	10	99,99	99,07	0,68	99,86	0,09
10I6010_12	10	100,10	99,35	1,40	99,94	0,10
10I7010_12	10	99,72	99,94	1,32	100,24	0,50
IPA:DMIS (2:1)						
5I2030_21	5	100,08	99,61	0,09	99,73	1,61
5I3030_21	5	99,89	100,55	0,63	99,18 (n = 4)	0,84
5I4010_21	5	100,23	102,70	0,28	99,20	1,00
10I1040_21	10	99,88	99,90	0,11	96,85	0,20
10I2030_21	10	99,94	100,94	0,35	102,91	1,28
10I2040_21	10	99,85	100,32	0,50	99,40 (n = 4)	1,07
10I3030_21	10	99,96	100,21	0,21	101,36	0,55
10I4010_21	10	100,02	99,51	1,10	97,91 (n = 4)	0,92
10I5010_21	10	100,03	99,31	1,09	97,66	0,62
10I5020_21	10	99,92	101,04	1,46	98,48	0,42
10I5030_21	10	99,95	100,73	1,48	99,48	0,06
10I6010_21	10	100,03	99,93	0,85	99,79	1,22
10I7010_21	10	100,02	99,24 (n = 4)	0,78	98,89	0,70

Tabelle 8.3: Dichten (n = 3) der Permeationszubereitungen aus Abschnitt 4.3.

Permeationsserie	Zubereitung	Dichte [g/cm³]	SD [g/cm³]	SD [%]
	doc®	1,0344	0,0085	0,82
B	5I3020_12	1,0615	0,0028	0,27
	6,5I3020_12	1,0537	0,0057	0,54
	6I3020_12	1,0745	0,0024	0,23
C	5I2030_12	1,0597	0,0031	0,29
	5I2030_21	1,0240	0,0048	0,47
	5I2040_12	1,0666	0,0065	0,61
	10I2040_12	1,0666	0,0085	0,79
	10I1050_12	1,0632	0,0011	0,11
	10I1040_21	1,0102	0,0012	0,12
	10I2040_21	1,0203	0,0058	0,57
D	10I1060_12	1,0667	0,0022	0,21
	10I1070_12	1,0601	0,0034	0,32
	10I1050_21	0,9929	0,0021	0,21
	10I1060_21	0,9857	0,0045	0,45
F	doc®-äÖ	1,0288	0,0068	0,66
	doc®-äÖ_PG	1,0253	0,0067	0,65

Tabelle 8.4: Ergebnisse der SC-Extraktion aus Abschnitt 4.4.

Permeationsserie	Zubereitung	Anzahl Experimente (n)	extrahierter Wirkstoff [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
A	doc [®]	3	28,50	6,46
	5I3020_12	6	18,00	6,19
	5I3020_21	3	42,75	6,40
	5I5020_12	3	17,43	3,72
	5I5020_21	4	31,07	2,49
	5ITG	4	72,12	22,71
	ibutop [®] Creme	3	14,27	2,41
	doc [®] -äÖ	2	30,39	14,72
C	doc [®]	4	74,04	35,00
	5I2030_12	3	56,08	8,82
	5I2030_21	4	53,70	26,22
	5I2040_12	3	68,53	18,17
	10I2040_12	4	136,66	41,98
	10I1050_12	4	209,79	84,90
	10I2040_21	4	103,62	9,62
	10I1040_21	3	239,95	61,55
D	doc [®]	4	24,47	1,78
	10I1050_12	4	83,61	24,54
	10I1060_12	3	126,14	14,76
	10I1070_12	3	68,53	14,71
	10I1050_21	3	100,12	8,95
	10I1060_21	4	102,75	35,86
E	doc [®] Charge 0082644	6	69,12	21,46
	doc [®] Charge 2114285	4	66,49	7,20
	doc [®] Charge 0082645	5	78,88	16,34
	doc [®] Charge 2124625	5	73,23	14,63
F	doc [®] -äÖ	4	50,54	12,58
	doc [®] -äÖ_PG	4	91,54	18,11

Tabelle 8.5: Ergebnisse der DSC-Untersuchungen mit n = 3 (Abschnitt 4.5) – Phasenübergangstemperaturen (T2 und T3) von unbehandeltem und von mit ausgewählten Zubereitungen behandeltem SC sowie ΔT -Werte (Differenzbeträge zu T2 bzw. T3 von unbehandeltem SC).

Zubereitung	T2 [°C]	SD (T2) [°C]	$\Delta T2$ [°C]	T3 [°C]	SD (T3) [°C]	$\Delta T3$ [°C]
SC unbehandelt	70,87	0,58	-	82,53	1,12	-
doc [®]	55,32	0,60	15,55	65,37	0,75	17,17
5I5020_12	64,96	0,44	5,91	75,66	0,84	6,87
5I3020_12	61,86	0,18	9,01	72,74	0,37	9,79
5I1520_12	59,75	0,75	11,12	68,41	0,34	14,12
5I2030_12	58,78	0,50	12,09	69,26	0,26	13,28
5I2040_12	59,09	0,27	11,78	70,00	0,41	12,53
10I2040_12	55,55	0,21	15,32	66,19	0,22	16,35
10I1050_12	53,72	0,86	17,15	63,83	1,15	18,70
10I1060_12	55,98	0,98	14,89	66,98	0,46	15,56
10I1070_12	56,87	0,77	14,00	68,90	0,45	13,63
10I1040_21	49,30	0,54	21,57	59,69	0,31	22,85
10I1050_21	50,40	0,15	20,47	61,57	0,98	20,97
10I1060_21	52,49	1,00	18,38	64,84	0,53	17,70

Tabelle 8.6: Fließgrenzen (FG, Abschnitt 4.6.2) bei unterschiedlichen Temperaturen (5 °C, 20 °C, 37 °C) sowie bei 20 °C nach Lagerung (6 Monate bei 30 °C), jeweils n = 3.

Zubereitung	5 °C		20 °C		37 °C		20 °C (Lagerung: 6 Monate, 30 °C)	
	FG [Pa]	SD [Pa]	FG [Pa]	SD [Pa]	FG [Pa]	SD [Pa]	FG [Pa]	SD [Pa]
0I3020_12	419,6	28,3	505,3	23,7	507,3	24,7	418,0	28,1
0I3020_21	587,6	25,7	730,5	20,9	726,7	23,0	553,6	25,4
0I3000_12	0	0	350,2	0,5	425,8	23,6	nicht vermessen	
0I3030_12	685,7	23,0	695,0	22,3	708,5	2,1	551,2	25,1
0I5020_12	3699,0	400,5	2205,0	255,5	2026,3	194,3	2134,3	312,1
5I3030_12	2183,7	83,5	1995,7	84,0	1922,3	60,0	692,3	74,3
10I3030_12	132,6	6,7	91,2	7,6	68,6	3,2	19,5	2,1
14I3030_12	74,6	8,7	33,7	5,1	7,9	0,9	13,7	2,8
10I1040_21	5,4	0,5	7,5	2,2	0	0	10,4	0,9
10I1050_21	0	0	0	0	0	0	0	0
10I1060_12	0	0	0	0	0	0	0	0
doc [®]	152,6	8,4	143,2	2,5	141,2	11,0	158,4	4,6

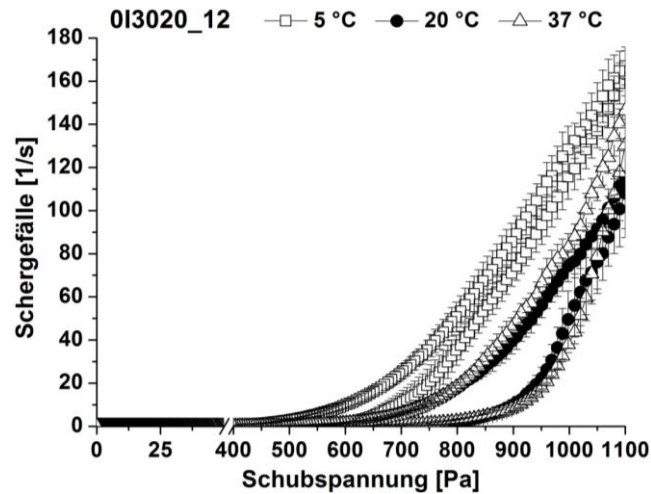


Abbildung 8.1: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3020_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

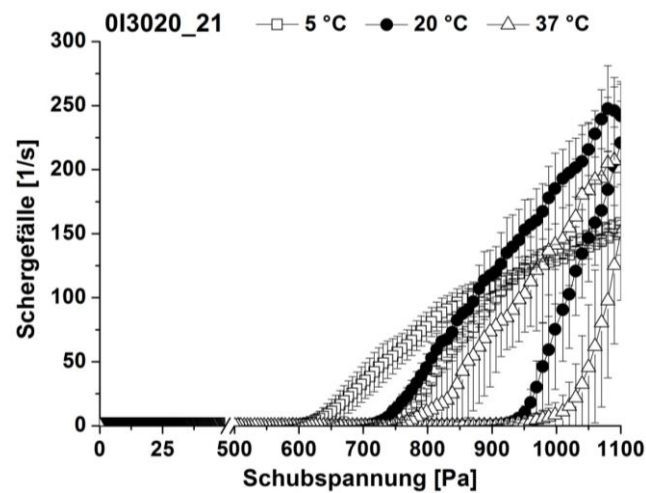


Abbildung 8.2: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3020_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

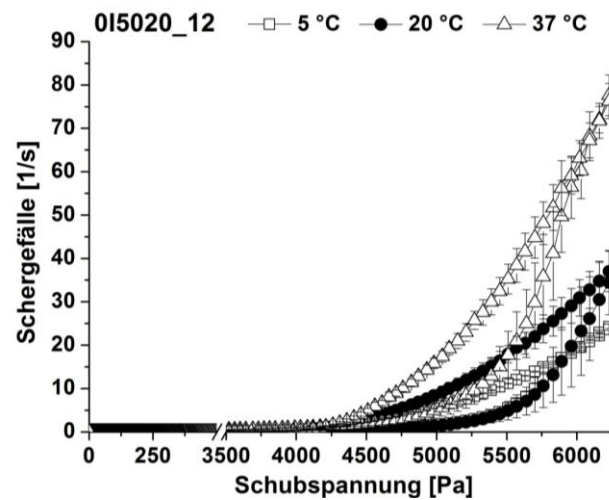


Abbildung 8.3: Fließkurven ($n = 3$) von 0I5020_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

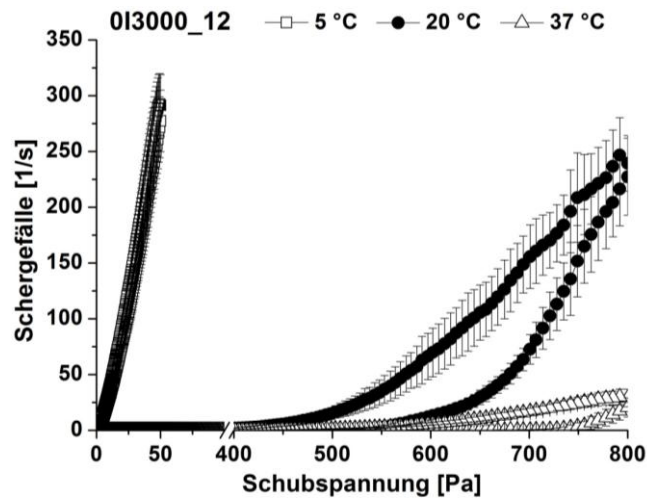


Abbildung 8.4: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3000_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

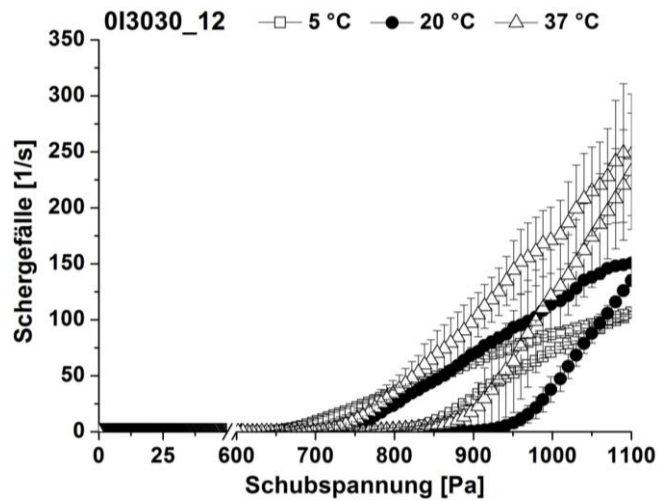


Abbildung 8.5: Fließkurven ($n = 3$) von 0I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

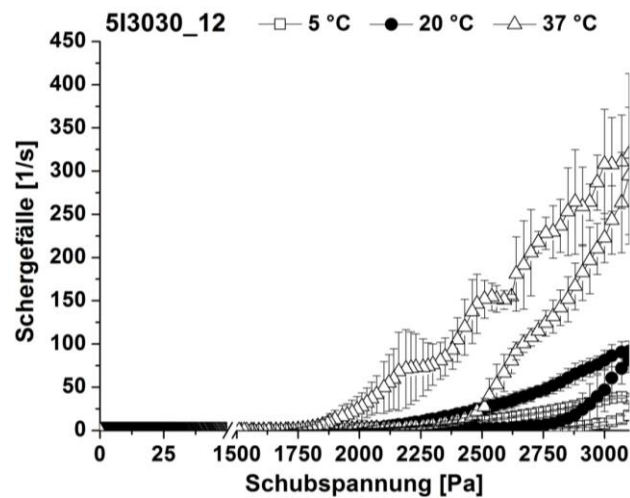


Abbildung 8.6: Fließkurven ($n = 3$) von 5I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

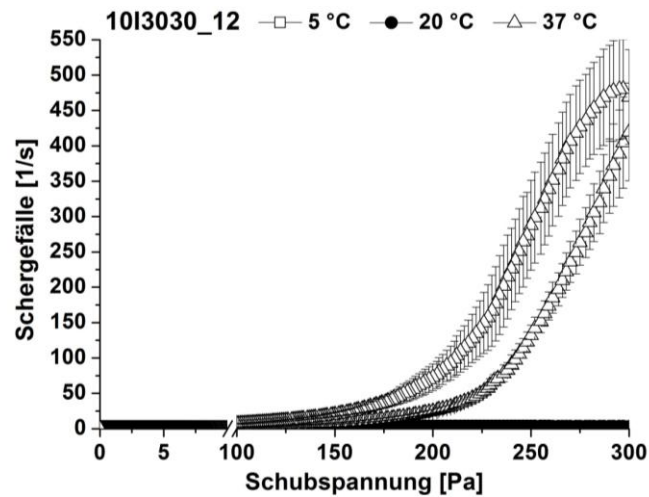


Abbildung 8.7: Fließkurven ($n = 3$) von 10I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (20 °C, 37 °C: Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven, 5 °C: Aufwärtskurve verläuft oberhalb Abwärtskurve).

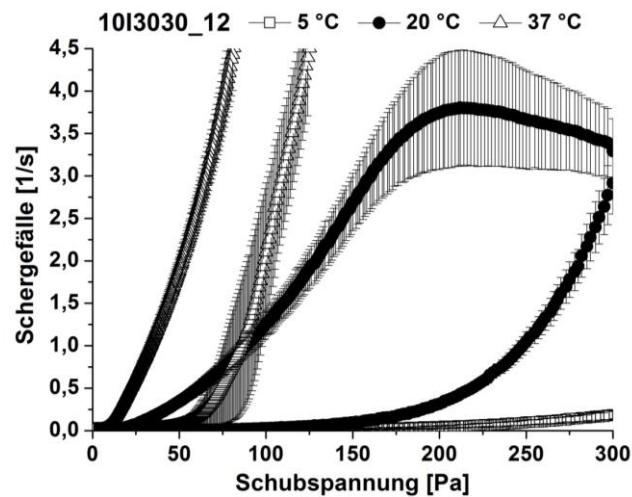


Abbildung 8.8: Ausschnittvergrößerung von Abbildung 8.7.

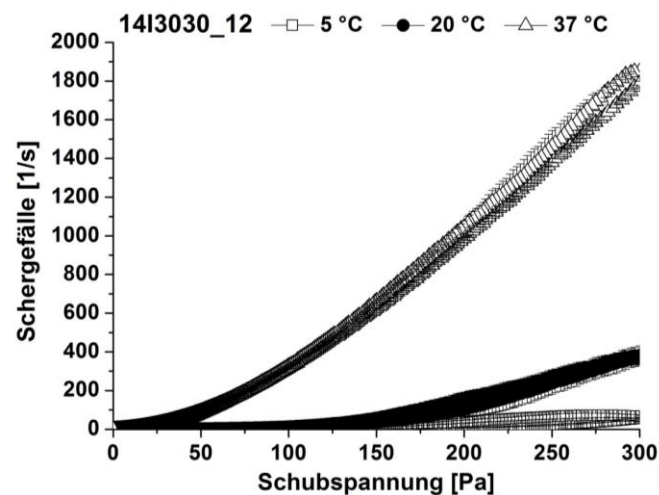


Abbildung 8.9: Fließkurven ($n = 3$) von 14I3030_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

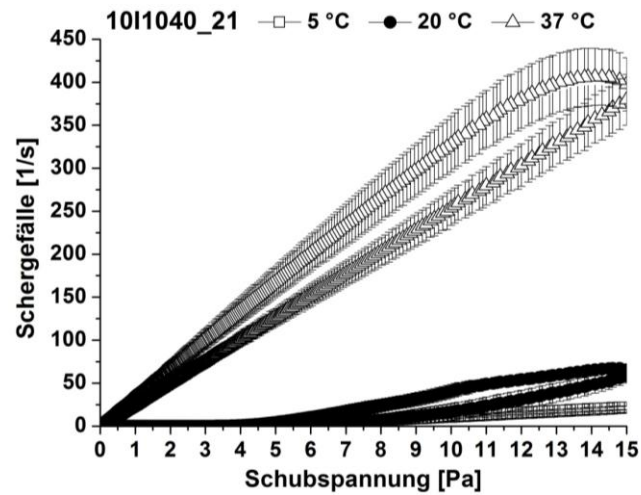


Abbildung 8.10: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1040_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

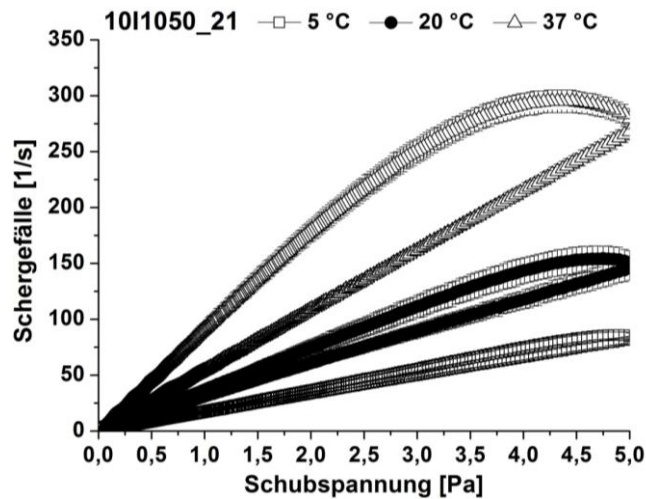


Abbildung 8.11: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1050_21 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).

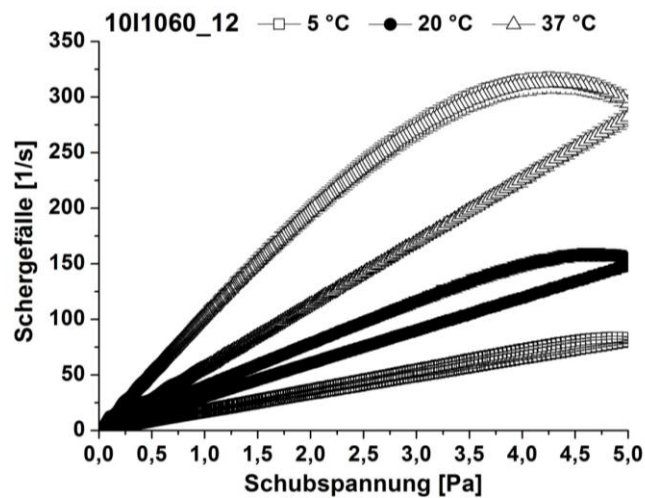


Abbildung 8.12: Fließkurven ($n = 3$) von 10I1060_12 1 Tag nach der Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen (Aufwärtskurven verlaufen unterhalb Abwärtskurven).